

**MINAO OKAWA**

**LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA COM CARBONO  
ATIVADO (CH40)**

**ESTUDO EXPERIMENTAL E CLÍNICO**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor, no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

**Orientador: Prof. Dr. Sérgio Brenner.**

**Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos.**

**CURITIBA**

**2002**

OKAWA, Mínao

LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA COM CARBOBO  
ATIVADO (CH40). ESTUDO EXPERIMENTAL E CLÍNICO – Curitiba,  
2002.

f. 130. il.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Brenner.

Tese (Doutorado)/Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal  
do Paraná.

1. Neoplasias gástricas; 2. Linfadenocromatografia perigástrica; 3. Carbo-  
ativo (CH40); 4. Linfadenectomia.

II - Título



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO

## DECLARAÇÃO

*Declaro, que o **Dr. MINAO OKAWA**, completou os requisitos necessários para obtenção do Grau Acadêmico de Doutor em Clínica Cirúrgica ofertado pela Universidade Federal do Paraná.*

*Para obtê-los, concluiu os créditos didáticos previstos no Regimento do Programa e apresentou sua tese sob título **“LINFADENOCROMATOGRÁFIA PERIGÁSTRICA COM CARBONO ATIVADO (CH40). ESTUDO EXPERIMENTAL E CLÍNICO”**, em tempo hábil.*

*A tese foi defendida nesta data e aprovada pela Comissão Examinadora composta pelos Professores **Drs. Paulo Afonso Nunes Nassif** - Membro, **Clementino Zeni Neto** - Membro, **Jorge Eduardo Fouto Matias** - Membro, **Paulo Sakai** - Membro, **João Batista Marchesini** - Presidente.*

*E, por ser verdade, firmo a presente.*

*Curitiba, 16 de agosto de 2002*

**Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos**  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação  
em Clínica Cirúrgica da UFPR

**“A vida é curta, a arte é longa, a experiência difícil.”**

ESCULÁPIO



À **Lie**, querida esposa, incentivadora tenaz, dedicação profunda e amiga constante, pela sua compreensão, e aos nossos filhos **Luciano e Marcelo**, razões e estímulos da nossa existência.

## AGRADECIMENTOS

Queremos deixar aqui consignados os nossos sentimentos da mais profunda gratidão, respeito, carinho e amizade a nossos inesquecíveis mestres, cuja extrema dedicação, profissionalismo e competência se mostraram presentes ao longo da jornada que ora concluímos, bem como a tantas pessoas amigas que conosco palmilharam os íngremes caminhos do nosso Mestrado e do Doutorado, oferecendo-nos firme apoio e ajuda inestimável. Nosso preito de reconhecimento se dirige especialmente ao elenco seguinte.

Professor Doutor **SÉRGIO BRENNER**, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná, exemplo máximo de professor, cirurgião e ser humano, pela orientação segura, preciosos ensinamentos, amizade, paciência, estímulo e zelo ao longo do trabalho de elaboração desta tese.

Professor Doutor **OSVALDO MALAFAIA**, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná, o qual sempre se conduziu com extrema disciplina, alta capacidade de liderança e inextinguível prestatividade, desde o início da dissertação do Mestrado.

Professor Doutor **ANTÔNIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS**, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, pela nossa continuidade sob sua coordenação e possibilidade de conclusão dessa tese. Nossa eterna e mais profunda gratidão.

Membros do **INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA, ENDOSCOPIA E CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO** de Maringá, **IGECAD**, do qual participamos, em especial ao médico **HIROMI YAMAGUCHI**, cuja ética, dedicação profissional e amplo domínio da língua japonesa nos permitiram frutuoso acesso a pesquisadores japoneses em câncer gástrico e a artigos científicos originais daquele país não publicados em língua inglesa; sua colaboração foi decisiva, e sua ausência abriria nesta tese lacunas impreenchíveis.

Professor Auxiliar **CARLOS KAZUNORI TAKANO**, da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Gastroenterologia do Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Maringá, (UEM), pela sua extrema dedicação e responsabilidade nos trabalhos médicos profissionais rotineiros e intensivos do **IGECAD**, permitindo-nos dedicação sem preocupações à pesquisa.

Professor Doutor **FERNANDO DE SOUZA**, Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Gastroenterologia do Departamento de Medicina da UEM, responsável pelo Serviço de Coloproctologia do **IGECAD**, pelo seu entusiasmo científico, companheirismo, organização e competência médico-cirúrgica.

Médico **VALTER DE PAIVA**, pela participação como acadêmico de medicina, na nossa dissertação de Mestrado, e agora na qualidade de médico integrante do **IGECAD**, como auxiliar na maioria das operações realizadas no presente trabalho, pelo entusiasmo da sua mocidade que me contagia nas novas perspectivas de realização.

Enfermeiro Técnico, **KANJI KINOSHITA**, que nos acompanha há mais de 25 anos, em centenas de operações e procedimentos, sempre colaborando e auxiliando nos nossos momentos de realizações médicas, força oculta da nossa equipe, merecedor de todas as nossas glórias e honras.

Funcionários do **IGECAD**, pela dedicação permanente à nossa pessoa.

Patologista Médico **HUGO MEISTER**, Professor Auxiliar da Disciplina de Anatomia Patológica do Departamento de Medicina da Universidade Estadual de Maringá, exemplo extraordinário de competência profissional, pelos exames e análises histo-anátomo-patológicos da biópsia gástrica, das peças operatórias, assim como das suas documentações fotomicrográficas.

Professor Doutor **MITSURU SASAKO**, chefe do grupo de Cirurgia Gástrica do Departamento de Cirurgia do “*National Cancer Center*”, de Tóquio, Japão, pelo inestimável ensinamento específico sobre dissecação do 16º grupo de linfonodo para-aórtico, por ocasião do nosso estágio em 1993 no seu serviço, assim como no fornecimento de frascos de vidro contendo CH40, no nosso retorno ao Brasil, para continuar na marcação linfonodal perigástrica, e ainda pelo fornecimento de diversas fitas de vídeo das operações realizadas no seu mais fantástico e disciplinado serviço de cirurgia oncológica gástrica e pela permissão na utilização do material a nós fornecido.

Professor Doutor **KEIICHI MARUYAMA**, chefe do Departamento de Cirurgia do “*National Cancer Center*”, de Tóquio, Japão, pela oportunidade da nossa visita e estágio nesse hospital mundialmente conceituado.

Professores Doutores **AKEO HAGIWARA**, **HISAKAZU YAMAGISHI** e **TAKESHI TAGAWA**, de “*Surgery I, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi-Hirikoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602, Japan*”, que gentilmente nos enviaram frascos de vidro com CH40, demonstrando de mais elevado espírito científico, consideração e pioneirismo na descoberta desse notável corante, nosso agradecimento dos mais sinceros.

Médica veterinária e coordenadora do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá, Mestre **VÂNIA ANTUNES STEFFENS**, pela orientação veterinária nos cuidados aos animais, assim como no estudo da anatomia, principalmente linfática do estômago, demonstrando máxima de humildade, competência e colaboração em pesquisas.

Químico Mestre **OQUENDO TAKEYAMA**, Professor Adjunto do Departamento de Química da UEM, pelo precioso auxílio na interpretação das fórmulas em química orgânica.

Médico **KELSTON PAULO FELICE DE SALES** e Médica **TATIANA A. CAMILOTI**, no início da presente pesquisa então como acadêmicos de medicina da UEM, pela dedicação e interesse que tiveram no desenvolvimento inicial do objetivo da presente pesquisa.

Membros Médicos do **CENTRO MÉDICO SÃO FRANCISCO DE MARINGÁ**, **RIUZI NAKANISHI**, **LOURENÇO T. HIGA**, **TAKAAKI YONEKURA**, **MURATA MASSAKI**, **KIYOITI KURODA**, **PAULO S. HAYAKAWA**, **HILTON SUETAKE**, **FÁBIO C. BICUDO**, **MARCELO K. MURATA** E **ROGÉRIO T. OKAWA**, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização do presente estudo.

Médicos anesthesiologistas, intensivistas, enfermeiras e funcionários outros do **HOSPITAL PARANÁ**, que participaram efetivamente na assistência aos pacientes operados.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, (UFPR)**, berço da nossa formação médica em graduação, pós-graduação “*lato sensu*” em Clínica Cirúrgica, e pós-graduação “*stricto sensu*” em Mestrado, pela oportunidade de Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ, (UEM)**, que nos permitiu e viabilizou a presente pesquisa; à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UEM e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Todos os **PACIENTES** e seus familiares que conscientemente confiaram no nosso humilde e sincero trabalho profissional médico-cirúrgico.

Amigo e consultor sobre informática, **SR. VALDIR FRANÇA SCARCI**, técnico em eletrônica, telecomunicações e informática, pelos momentos cruciais de ensinamentos, esclarecimentos e arte de digitação da tese.

Reverenciamos os **ANIMAIS** empregados na pesquisa, **CRIATURAS DE DEUS**, que sem sombra de dúvida, prestaram contribuição à Ciência.

Por fim, nossa sincera e grata reflexão retorna ao passado, aos saudosos anos de 1969 e 70, à **1ª CLÍNICA CIRÚRGICA** do Hospital das Clínicas da UFPR, então dirigida pelo Professor Doutor **MÁRIO BRAGA DE ABREU**, cirurgião emérito, médico sacerdote, com sua renomada equipe de cirurgiões, entre os quais se destacava o Professor Doutor **CLÓVIS EURICO RÖHRIG**, de excepcional formação humanística e acima de tudo um amigo de todas as horas. Reverenciamos a memória póstuma do primeiro e a forte amizade do segundo, a quem agradecemos os preciosos ensinamentos, principalmente bioéticos e filosóficos. Seus nobres exemplos de rara personalidade médica nos motivaram, desde então, ao estudo sobre câncer gástrico, que iniciamos à época com “úlceras-câncer” hoje câncer precoce tipo III. É com emoção que registramos, neste momento de suma importância, nossa gratidão e reconhecimento àquela equipe cirúrgica e a tantas outras pessoas, cujo benéfico convívio marcou de maneira profunda nosso profissionalismo médico, para sempre.

## SUMÁRIO

|          |   |             |
|----------|---|-------------|
|          | <b>LISTA DE TABELAS .....</b>                                       | <b>ix</b>   |
|          | <b>LISTA DE FIGURAS.....</b>  | <b>x</b>    |
|          | <b>LISTA DE GRÁFICOS.....</b>                                       | <b>xvi</b>  |
|          | <b>LISTA DE ABREVIATURA.....</b>                                    | <b>xvii</b> |
|          | <b>RESUMO.....</b>  | <b>xix</b>  |
|          | <b>ABSTRACT.....</b>  | <b>xx</b>   |
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>2</b>    |
| 1.1      | OBJETIVOS.....  | 4           |
| <b>2</b> | <b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>                                   | <b>6</b>    |
| 2.1      | SOBRE CARBONO, CARBONO ATIVADO, CARBONO 40 E CH40.....              | 6           |
| 2.2      | ANATOMIA E SISTEMA DE DRENAGEM LINFÁTICA DO ESTÔMAGO.....           | 8           |
| 2.3      | OPERAÇÕES DO CÂNCER GÁSTRICO.....                                   | 11          |
| 2.3.1    | A Contribuição da Escola Japonesa .....                             | 11          |
| 2.3.2    | A Linfadenectomia no Câncer Gástrico .....                          | 14          |
| 2.4      | LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA EM GERAL.....                 | 19          |
| 2.5      | LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA COM CH40.....                 | 23          |
| <b>3</b> | <b>MATERIAL E MÉTODO.....</b>                                       | <b>29</b>   |
| 3.1      | FASE I, PESQUISA EXPERIMENTAL.....                                  | 30          |
| 3.1.1    | Em Cães.....  | 30          |
| 3.1.2    | Em Coelhos.....   | 32          |
| 3.1.3    | Em Ratos.....   | 35          |
| 3.2      | FASE II, PESQUISA CLÍNICA.....                                      | 38          |
| 3.2.1    | Endoscopia e Introdução Submucosa Gástrica Peritumoral de CH40..... | 41          |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 4     | <b>RESULTADOS</b> .....  | 47  |
| 4.1   | <b>FASE I, PESQUISA EXPERIMENTAL</b> .....   | 47  |
| 4.1.1 | Em Cães.....   | 47  |
| 4.1.2 | Em Coelhos.....  | 50  |
| 4.1.3 | Em Ratos.....  | 52  |
| 4.1.4 | Síntese de Resultados da Fase I, Pesquisa Experimental.....                                      | 56  |
| 4.2   | <b>FASE II, PESQUISA CLÍNICA</b> .....   | 57  |
| 4.2.1 | Linfonodos Perigástricos Tingidos pelo CH40, Detectados nas Operações de Câncer do Estômago..... | 57  |
| 4.2.2 | Peças Operatórias e Linfonodos Ressecados nas Operações de Câncer do Estômago.....               | 66  |
| 4.2.3 | Síntese de Resultados da Fase II, Pesquisa Clínica.....  | 79  |
| 5     | <b>DISCUSSÃO</b> .....   | 86  |
| 6     | <b>CONCLUSÕES</b> .....  | 96  |
|       | <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | 98  |
|       | <b>ANEXOS</b> .....  | 108 |

## LISTA DE TABELAS

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| TABELA 1  | CÃES: PESOS NO PROCEDIMENTO .....  | 30 |
| TABELA 2  | OBSERVAÇÃO CLÍNICA E EUTANÁSIA DOS CÃES.....   | 31 |
| TABELA 3  | COELHOS: PESOS NO PROCEDIMENTO .....   | 32 |
| TABELA 4  | DIVISÃO EM GRUPOS E TIPOS DE CORANTES INJETADOS NA<br>REGIÃO INGUINAL ESQUERDA E DIREITA DOS COELHOS.....                            | 33 |
| TABELA 5  | TEMPO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA E EUTANÁSIA DOS COELHOS.....   | 34 |
| TABELA 6  | RATOS: PESOS NO PROCEDIMENTO .....   | 35 |
| TABELA 7  | DIVISÃO EM GRUPOS E TIPOS DE CORANTES INJETADOS NA<br>REGIÃO INGUINAL ESQUERDA E DIREITA DOS RATOS.....                              | 36 |
| TABELA 8  | TEMPO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA E EUTANÁSIA DOS RATOS.....   | 36 |
| TABELA 9  | IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO, SEGUNDO TIPOS<br>MACROSCÓPICOS DE CÂNCER GÁSTRICO.....  | 38 |
| TABELA 10 | DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO, HISTOPATOLÓGICO DAS BIÓPSIAS<br>DE LESÕES GÁSTRICAS, TIPO DE OPERAÇÕES E<br>LINFADENECTOMIA.....            | 39 |
| TABELA 11 | CÃES: PESOS NO INICIO DO PROCEDIMENTO E NA EUTANÁSIA.....  | 47 |
| TABELA 12 | COELHOS: PESOS NO INICIO DO PROCEDIMENTO E NA<br>EUTANÁSIA.....  | 50 |
| TABELA 13 | RATOS: PESOS NO INÍCIO DO PROCEDIMENTO E NA EUTANÁSIA.....   | 53 |
| TABELA 14 | LOCALIZAÇÃO DA LESÃO GÁSTRICA, TAMANHO, OPERAÇÃO<br>REALIZADA, TIPO DE DISSECÇÃO LINFONODAL E TOTAL DE<br>LINFONODOS RESSECADOS..... | 81 |
| TABELA 15 | LINFONODOS RESSECADOS, CORADOS, NÃO CORADOS E COM<br>METÁSTASES.....   | 81 |
| TABELA 16 | ESTADIAMENTO DEFINITIVO.....   | 84 |

## LISTA DE FIGURAS

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| FIGURA 1  | VIDEOENDOSCÓPIO, SUSPENSÃO DE CH40, CATETER AGULHADO E MICROSERINGA..... | 30 |
| FIGURA 2  | VIDEOENDOFOTOGRAFIA DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA (EM CÃES).....             | 31 |
| FIGURA 3  | VIDEOENDOFOTOGRAFIA GÁSTRICA (VEFG) (ANTRO).....                         | 31 |
| FIGURA 4  | VEFG: APÓS INTRODUÇÃO DE CH40 NA SUBMUCOSA GÁSTRICA.....                 | 31 |
| FIGURA 5  | VEFG: MUCOSA GÁSTRICA ENEGRECIDA PELO CH40.....                          | 31 |
| FIGURA 6  | INTRODUÇÃO SUBCUTÂNEA DE CH40 (EM COELHOS).....                          | 33 |
| FIGURA 7  | CONTRASTE INTRODUZIDO. OBSERVAR TINGIMENTO SUBCUTÂNEO.                   | 33 |
| FIGURA 8  | CONTROLE: SEM CH40: INCISÃO PARA ACESSO SUBCUTÂNEO CELULAR.....          | 34 |
| FIGURA 9  | CONTROLE: SEM CH40: TECIDO SUBCUTÂNEO ABUNDANTE NA REGIÃO INGUINAL.....  | 34 |
| FIGURA 10 | TRICOTOMIA ABDOMINAL. REGIÃO INGUINAL ESQUERDA TINGIDA...                | 37 |
| FIGURA 11 | INCISÃO ABDOMINAL PROJETADA PARA DISSECÇÃO.....                          | 37 |
| FIGURA 12 | EXAME DA CAVIDADE ABDOMINAL PARA ACESSO À REGIÃO PARA-AÓRTICA.....       | 37 |
| FIGURA 13 | VEFG: LESÃO DEPRIMIDA IRREGULAR NA INCISURA ANGULAR GÁSTRICA .....       | 41 |
| FIGURA 14 | VEFG: CROMOENDOSCOPIA COM AZUL DE METILENO.....                          | 41 |
| FIGURA 15 | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA SUBMUCOSA PERILESIONAL.....      | 41 |
| FIGURA 16 | VEFG: ASPECTO DA MUCOSA GÁSTRICA APÓS INTRODUÇÃO DE CH40 .....           | 41 |
| FIGURA 17 | VEFG: EXPANSIBILIDADE GÁSTRICA BASTANTE DIMINUÍDA.....                   | 42 |
| FIGURA 18 | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40.....                                | 42 |
| FIGURA 19 | VEFG: ASPECTO DA MUCOSA GÁSTRICA APÓS INTRODUÇÃO DE CH40.....            | 42 |



|           |  |    |
|-----------|--|----|
| FIGURA 20 | VEFG: EXPANSIBILIDADE GÁSTRICA DIMINUÍDA, COM PEQUENA LESÃO ULCERADA IRREGULAR NA GRANDE CURVATURA GÁSTRICA.....   | 42 |
| FIGURA 21 | VEFG: TUMOR ÚLCEROVEGETANTE DE ANTRO.....  | 43 |
| FIGURA 22 | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40.....  | 43 |
| FIGURA 23 | VEFG: ASPECTO DA MUCOSA APÓS INTRODUÇÃO DE CH40 .....  | 43 |
| FIGURA 24 | VEFG: ASPECTO DA MUCOSA NOS LOCAIS DA PUNÇÃO PARA INTRODUÇÃO DE CH40.....  | 43 |
| FIGURA 25 | VEFG: LESÃO ÚLCEROVEGETANTE TIPO BORRMANN 2 NA PAREDE POSTERIOR DO ANTRO.....  | 44 |
| FIGURA 26 | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 PERILESIONAL.....   | 44 |
| FIGURA 27 | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 SEM EXTRAVASAMENTO.....   | 44 |
| FIGURA 28 | ASPECTO DA MUCOSA PERITUMORAL APÓS INTRODUÇÃO DE CH40.....   | 44 |
| FIGURA 29 | LINFONODO PERIGÁSTRICO CORADO PELO CH40 .....  | 47 |
| FIGURA 30 | LINFONODO DA PEQUENA CURVATURA CORADO PELO CH40.....   | 47 |
| FIGURA 31 | LINFONODO SUBPILÓRICO TINGIDO PELO CH40 INTRODUIDO NA SUBMUCOSA.....   | 48 |
| FIGURA 32 | ESTÔMAGO ABERTO. MUCOSA TINGIDA NOS LOCAIS DE INJEÇÃO DE CH40.....   | 48 |
| FIGURA 33 | LINFONODOS PERIGÁSTRICOS DISSECADOS, TINGIDOS PELO CH40.....   | 48 |
| FIGURA 34 | FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO DO CÃO TINGIDO PELO CH40. VISTA PANORÂMICA, COM PIGMENTAÇÃO NEGRA GRANULAR DIFUSA, PRINCIPALMENTE NA REGIÃO MEDULAR. H&E 40X..... | 49 |
| FIGURA 35 | FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO DO CÃO TINGIDO PELO CH40. PIGMENTO NEGRO DE CH40 NA REGIÃO CORTICAL E MEDULAR. H&E 100X.....                                      | 49 |
| FIGURA 36 | IMPREGNAÇÃO INGUINAL BILATERAL PELO CH40.....  | 50 |
| FIGURA 37 | REGIÃO PARA-AÓRTICA SEM TINGIMENTO PELO CH40.....  | 50 |
| FIGURA 38 | TECIDO SUBCUTÂNEO DA REGIÃO INGUINAL ESQUERDA TINGIDA....  | 51 |
| FIGURA 39 | ABDOME ABERTO, SEM TINGIMENTO DA REGIÃO PARA-AÓRTICA.....  | 51 |

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| FIGURA 40 | TECIDO SUBCUTÂNEO DA REGIÃO INGUINAL ESQUERDA TINGIDA.....   | 51 |
| FIGURA 41 | ABDOME ABERTO, SEM TINGIMENTO DA REGIÃO PARA-AÓRTICA.....  | 51 |
| FIGURA 42 | TECIDO SUBCUTÂNEO DA REGIÃO INGUINAL BILATERAL TINGIDA....   | 52 |
| FIGURA 43 | ABDOME ABERTO, SEM TINGIMENTO DA REGIÃO PARA-AÓRTICA.....  | 52 |
| FIGURA 44 | TECIDO SUBCUTÂNEO INGUINAL BILATERAL TINGIDO PELO CH40.....  | 53 |
| FIGURA 45 | ABDOME ABERTO COM LINFONODOS PARA-AÓRTICOS TINGIDOS.....   | 53 |
| FIGURA 46 | TECIDO SUBCUTÂNEO INGUINAL ESQUERDO TINGIDO.....   | 54 |
| FIGURA 47 | ABDOME ABERTO COM LINFONODO PARA-AÓRTICO TINGIDO.....  | 54 |
| FIGURA 48 | TECIDO SUBCUTÂNEO INGUINAL ESQUERDO TINGIDO PELO CH40.....   | 54 |
| FIGURA 49 | ABDOME ABERTO COM LINFONODO PARA-AÓRTICO TINGIDO.....  | 54 |
| FIGURA 50 | TECIDO SUBCUTÂNEO INGUINAL BILATERAL TINGIDO PELO CH40.....  | 55 |
| FIGURA 51 | ABDOME ABERTO COM LINFONODOS PARA-AÓRTICOS TINGIDOS.....   | 55 |
| FIGURA 52 | FOTOMICROGRAFIA DO TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO DA REGIÃO INGUINAL DO RATO, COM Densa pigmentação negra de CH40. H&E 40X..... | 56 |
| FIGURA 53 | FOTOMICROGRAFIA DO LINFONODO PARA-AÓRTICO DO RATO, TINGIDO E COM pigmentação negra de CH40. H&E 40X.....                   | 56 |
| FIGURA 54 | EXPOSIÇÃO DA SEROSA GÁSTRICA. TINGIMENTO SUBSEROZO PELO CH40 INTRODUZIDO NA SUBMUCOSA POR ENDOSCOPIA.....                  | 57 |
| FIGURA 55 | AFASTAMENTO HEPÁTICO, EXPONDO-SE A PAREDE ÁNTERO-SUPERIOR E ANTRAL DO ESTÔMAGO, TINGIDOS PELO CH40.....                    | 57 |
| FIGURA 56 | LINFONODO DO GRUPO 6, CORADO PELO CH40.....  | 58 |
| FIGURA 57 | LINFONODOS DOS GRUPOS 3 E 7 TINGIDOS PELO CH40.....  | 58 |
| FIGURA 58 | LINFONODOS DOS GRUPOS 5 E 3 TINGIDOS PELO CH40.....  | 59 |
| FIGURA 59 | LINFONODOS DO GRUPO 6, CORADOS PELO CH40.....  | 59 |
| FIGURA 60 | LINFONODO DO GRUPO 7, TINGIDO PELO CH40.....   | 60 |
| FIGURA 61 | LINFONODOS DOS GRUPOS 3 E 7 TINGIDOS PELO CH40.....  | 60 |
| FIGURA 62 | LINFONODOS DO GRUPO 8a TINGIDOS PELO CH40.....   | 61 |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| FIGURA 63 | LINFONODOS DO GRUPO 13 TINGIDOS PELO CH40.....  | 61 |
| FIGURA 64 | LINFONODOS DO GRUPO 16 b1 E b2 TINGIDOS PELO CH40.....  | 62 |
| FIGURA 65 | LINFONODOS DO GRUPO 11p TINGIDOS PELO CH40.....   | 62 |
| FIGURA 66 | LEITO CIRÚRGICO APÓS LINFADENECTOMIA DIRIGIDA PELO<br>TINGIMENTO DOS GRUPOS LINFONODAIS PELO CH40, INJETADO NA<br>SUBMUCOSA GÁSTRICA PERITUMORAL, NO PRÉ-OPERATÓRIO, VIA<br>ENDOSCÓPICA ..... | 63 |
| FIGURA 67 | LEITO CIRÚRGICO APÓS RESSECÇÃO DO GRUPO LINFONODAL 16 b1<br>E b2.....   | 63 |
| FIGURA 68 | SEPARAÇÃO DE LINFONODOS PERIGÁSTRICOS EM GRUPOS<br>PERTENCENTES, AINDA NO CENTRO CIRÚRGICO.....   | 64 |
| FIGURA 69 | EXEMPLOS DE LINFONODOS NÃO CORADOS, LEVEMENTE,<br>MODERADAMENTE E INTENSAMENTE TINGIDOS PELO CH40.....  | 64 |
| FIGURA 70 | VEFG: LESÃO DEPRIMIDA EXTENSA E ULCERAÇÃO NA PEQUENA<br>CURVATURA GÁSTRICA ALTA.....  | 66 |
| FIGURA 71 | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA SUBMUCOSA<br>GÁSTRICA PERILESIONAL.....   | 66 |
| FIGURA 72 | PEÇA OPERATÓRIA DE GASTRECTOMIA TOTAL À D3, COM<br>COLORAÇÃO DA SEROSA GÁSTRICA.....  | 66 |
| FIGURA 73 | DISSECÇÃO DO GRANDE E PEQUENO OMENTO. SEROSA TINGIDA<br>PELO CH40.....  | 66 |
| FIGURA 74 | INFILTRAÇÃO DA LESÃO AO PEQUENO OMENTO E TINGIMENTO DA<br>SEROSA.....   | 67 |
| FIGURA 75 | ESTÔMAGO ABERTO PELA GRANDE CURVATURA GÁSTRICA COM<br>TINGIMENTO SUAVE NA MUCOSA.....   | 67 |
| FIGURA 76 | LESÃO NEOPLÁSICA, COM TINGIMENTO TÊNUE DA MUCOSA.....   | 67 |
| FIGURA 77 | LINFONODOS RESSECADOS, CORADOS EM DIFERENTES<br>TONALIDADES.....  | 67 |
| FIGURA 78 | LINFONODOS SEPARADOS EM RECIPIENTES APROPRIADOS.....  | 67 |
| FIGURA 79 | LINFONODOS SEPARADOS EM GRUPOS PERTENCENTES PARA<br>ENCAMINHAMENTO AO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO.....  | 67 |
| FIGURA 80 | VEFG: MOSTRANDO ALTERAÇÕES DA MUCOSA E FALTA DE<br>EXPANSIBILIDADE NO CORPO DO ÓRGÃO.....   | 69 |

|            |   |    |
|------------|---|----|
| FIGURA 81  | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA SUBMUCOSA GÁSTRICA.....                                       | 69 |
| FIGURA 82  | PEÇA OPERATÓRIA DE GASTRECTOMIA TOTAL À D2 E ESPLENECTOMIA.....                                       | 69 |
| FIGURA 83  | PAREDE POSTERIOR GÁSTRICA.....  | 69 |
| FIGURA 84  | ESTÔMAGO APÓS DISSECÇÃO: PAREDE ANTERIOR GÁSTRICA.....  | 69 |
| FIGURA 85  | PAREDE POSTERIOR GÁSTRICA.....  | 69 |
| FIGURA 86  | GRANDE E PEQUENO OMENTO. LINFONODOS DO GRUPO 1 TINGIDOS   | 70 |
| FIGURA 87  | LINFONODOS DO GRUPO 6 LEVEMENTE CORADOS .....   | 70 |
| FIGURA 88  | LINFONODOS DO GRUPO 4d CORADOS.....   | 70 |
| FIGURA 89  | ESTÔMAGO ABERTO MOSTRANDO INFILTRAÇÃO DE TODA PAREDE..  | 70 |
| FIGURA 90  | DISTRIBUIÇÃO DE LINFONODOS DISSECADOS E DISTRIBUÍDOS NO ESTÔMAGO ABERTO.....                          | 70 |
| FIGURA 91  | DISTRIBUIÇÃO ESQUEMÁTICA DE LINFONODOS DISSECADOS EM GRUPOS CORRESPONDENTES.....                      | 70 |
| FIGURA 92  | VEFG: SÍNDROME DE ESTENOSE PILÓRICA POR LESÃO NEOPLÁSICA..  | 71 |
| FIGURA 93  | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA PERIFERIA DA LESÃO.....                                       | 71 |
| FIGURA 94  | PEÇA OPERATÓRIA DE GASTRECTOMIA SUBTOTAL À D2. TINGIMENTO DA SEROSA.....                              | 72 |
| FIGURA 95  | EXAME DA PAREDE POSTERIOR GÁSTRICA.....   | 72 |
| FIGURA 96  | ESTÔMAGO EVERTIDO MOSTRANDO A ESTENOSE PILÓRICA.....  | 72 |
| FIGURA 97  | ESTÔMAGO ABERTO MOSTRANDO UMA LESÃO ULCERADA INFILTRATIVA PILÓRICA.....                               | 72 |
| FIGURA 98  | LINFONODOS DISSECADOS E SITUADOS EM GRUPOS CORRESPONDENTES À FIGURA GÁSTRICA RESSECADA.....           | 72 |
| FIGURA 99  | VEFG: LESÃO ÚLCEROVEGETANTE TIPO BORRMANN 2, NA PAREDE POSTERIOR DE ANTRO JUSTA INCISURA ANGULAR..... | 74 |
| FIGURA 100 | VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA SUBMUCOSA GÁSTRICA, NA PERIFERIA DA LESÃO.....                | 74 |

|            |  |    |
|------------|--|----|
| FIGURA 101 | PEÇA CIRÚRGICA DE GASTRECTOMIA SUBTOTAL COM<br>LINFADECTOMIA À D3.....   | 74 |
| FIGURA 102 | PAREDE POSTERIOR GÁSTRICA COM TINGIMENTO.....  | 74 |
| FIGURA 103 | ESTÔMAGO EVERTIDO MOSTRANDO A LESÃO E ÁREA PERITUMORAL<br>CORADAS E PONTOS ENEGRECIDOS PELO CH40.....          | 75 |
| FIGURA 104 | ESTÔMAGO ABERTO COM LESÃO E COLORAÇÕES JÁ MENCIONADAS...   | 75 |
| FIGURA 105 | SEROSA GÁSTRICA EXTERNA, NA PAREDE POSTERIOR ANTRAL, ÁREA<br>TUMORAL COM TINGIMENTO.....                       | 75 |
| FIGURA 106 | DISTRIBUIÇÃO DE LINFONODOS DISSECADOS EM GRUPOS<br>PERIGÁSTRICOS.....  | 75 |
| FIGURA 107 | VEFG: LESÃO DEPRIMIDA IRREGULAR NA PEQUENA CURVATURA<br>ANTRAL, ATINGINDO A PAREDE ANTERIOR E A POSTERIOR..... | 76 |
| FIGURA 108 | VEFG: INTRODUÇÃO SUBMUCOSA DE CH40 NA PERIFERIA DA LESÃO<br>DETECTADA NA ENDOSCOPIA.....                       | 76 |
| FIGURA 109 | PEÇA OPERATÓRIA DE GASTRECTOMIA SUBTOTAL À D2. TINGIMENTO<br>INTENSO DA SEROSA.....                            | 77 |
| FIGURA 110 | ESTÔMAGO COM LINFONODOS DISSECADOS E DISPOSTOS EM GRUPOS<br>CORRESPONDENTES.....                               | 77 |
| FIGURA 111 | DISPOSIÇÃO ESQUEMÁTICA DE LINFONODOS EM GRUPOS<br>CORRESPONDENTES.....   | 77 |
| FIGURA 112 | ESTÔMAGO EVERTIDO, OBSERVANDO-SE A LESÃO E TINGIMENTO<br>UNIFORME DA MUCOSA PERILESIONAL.....                  | 77 |
| FIGURA 113 | ESTÔMAGO ABERTO PELA GRANDE CURVATURA, OBSERVANDO-SE<br>PELA FACE MUCOSA, FORTE TINGIMENTO DA SUBMUCOSA.....   | 78 |
| FIGURA 114 | SEROSA DO ESTÔMAGO, OBSERVANDO-SE FORTE TINGIMENTO DA<br>SEROSA.....   | 78 |
| FIGURA 115 | ESTÔMAGO ABERTO, COM LINFONODOS DISSECADOS E DISTRIBUÍDOS<br>EM GRUPOS CORRESPONDENTES.....                    | 78 |
| FIGURA 116 | ESTÔMAGO DISTENDIDO PARA ENCAMINHAMENTO AO EXAME<br>ANATOMOPATOLÓGICO.....                                     | 78 |
| FIGURA 117 | FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO COM METÁSTASE E PIGMENTO<br>NEGRO (CH40) NOS FAGÓCITOS. H&E 400X.....             | 80 |

|  |    |
|--|----|
| FIGURA 118 FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO SEM METÁSTASE COM<br>PIGMENTAÇÃO GRANULAR NEGRA DIFUSA E IRREGULAR<br>DE CH40..... | 80 |
|--|----|

## LISTA DE GRÁFICOS

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| GRÁFICO 1 | REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE DISTRIBUIÇÃO EM 10 PACIENTES DE LINFONODOS RESSECADOS, CORADOS, NÃO CORADOS E COM METÁSTASES..... | 82 |
| GRÁFICO 2 | TOTAL DE LINFONODOS RESSECADOS, CORADOS, NÃO CORADOS E COM METÁSTASES EM 10 PACIENTES OPERADOS DE CÂNCER GÁSTRICO.....         | 82 |
| GRÁFICO 3 | TOTAL DE LINFONODOS TINGIDOS E TOTAIS DE LINFONODOS TINGIDOS COM METÁSTASES.....   | 83 |
| GRÁFICO 4 | TOTAL DE LINFONODOS NÃO TINGIDOS E TOTAIS DE LINFONODOS NÃO TINGIDOS COM METÁSTASES.....                                       | 83 |
| GRÁFICO 5 | TOTAL DE METÁSTASES NOS LINFONODOS TINGIDOS E NÃO TINGIDOS.....  | 83 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

- A - Antro, terço distal do estômago  
a.C. - antes do Cristo  
AJCC - *American Joint Cancer Committee*  
AMC - Antro, corpo e fundo gástrico  
BII - *Billroth II* (Referente ao tipo de anastomose gastrojejunal)  
C - Fundo, terço proximal do estômago  
Ca - Câncer  
CBC - Colégio Brasileiro de Cirurgiões  
CG - Câncer gástrico  
CGA - Câncer gástrico avançado  
CGP - Câncer gástrico precoce  
CH40 - Sigla do corante permanente derivado do carbono 40.  
CNS - Conselho Nacional de Saúde  
D - Duodeno  
Dr - Doutor  
E - Esôfago  
EDA - Endoscopia Digestiva Alta  
EMR - *Endoscopic Mucosal Resection*  
EUA - Estados Unidos da América  
et al., - e colaboradores  
Gastrec. - Gastrectomia  
GC - Grande curvatura de estômago  
H - Fígado  
Hp - *Helicobacter pylori*  
IARC - *International Agency for Research in Cancer*  
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IGCA - *International Gastric Cancer Association*  
IGCLC - *International Gastric Cancer Linkage Consortium*  
INCA - Instituto Nacional de Câncer



JRSGC - *Japanese Research Society for Gastric Cancer*

JGCA - *Japanese Gastric Cancer Association*

Linf - Linfonodo

Ltda - Limitada

M - Corpo, terço médio do estômago

metást. - metástase

mg - miligrama

min. - minutos

ml - mililitro

MS. - Ministério da Saúde

NCC - *National Cancer Center*

nm - nanômetro

% - porcentagem, por cento

P - Peritônio

PA - Parede Anterior de estômago

PC - Pequena Curvatura de estômago

PP - Parede Posterior

Prof. - Professor

PVP - Polivinilpirrolidona

S - Serosa

SOBED - Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva

TNM - Critério de estadiamento do câncer gástrico da UICC *Union Internationale Contre le Cancer* e AJCC *American Joint Cancer Committee*

TNMPH - Critério de estadiamento do câncer gástrico da JRSGC *Japanese Research Society for Gastric Cancer*. Estadiamento cirúrgico

UEM - Universidade Estadual de Maringá

UFPR - Universidade Federal do Paraná

UICC - *Union Internationale Contre le Cancer*

VEFG - Videoendofotografia gástrica

## RESUMO

### LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA COM CARBONO ATIVADO (CH40) ESTUDO EXPERIMENTAL E CLÍNICO

A linfadenocromatografia perigástrica com carbono ativado (CH40) foi pesquisada em 2 fases: experimental, fase I; e clínica, fase II. Como preconizada pela Associação Brasileira de Pesquisas Clínicas, (Resoluções nºs 196/96 e 251/97, CNS/MS), na pesquisa experimental, fase I, foram utilizadas 3 espécies de animais: 3 cães, 10 coelhos e 20 ratos. Teve como objetivo testar a toxicidade do CH40, em observação clínica. Em todos os cães, a introdução de CH40 na camada submucosa de estômago foi realizada através da endoscopia gástrica e utilizando-se de cateter de polietileno agulhado, acessório usualmente empregado na esclerose de varizes esofageanas e hemostasia endoscópica de hemorragia digestiva alta.. No período observado desde a injeção até a operação com eutanásia, 43, 80 e 120 dias respectivamente em 3 cães, não houve nenhum efeito colateral ou óbito. Todos tiveram os linfonodos perigástricos corados de preto. Em coelhos a absorção do CH40 foi assegurada introduzindo-se CH40 através de agulha hipodérmica e seringa insulínica, na região subcutânea inguinal. Todos tiveram o tecido celular subcutâneo da região fortemente corado de preto, e nos períodos de observação clínica desde a injeção até a eutanásia, 102 a 105 dias, não se detectou em nenhum coelho efeito colateral ou óbito. Em ratos, o procedimento foi igual ao dos coelhos. Todos também tiveram o tecido celular subcutâneo da região inguinal fortemente corado de preto. Nos períodos observados desde a injeção até a eutanásia, 110 a 122 dias, não se detectou em nenhum rato efeito colateral ou óbito. Em todos os ratos, os linfonodos da região aórtica abdominal foram corados pelo CH40. Na pesquisa clínica- fase II, objetivo principal desse estudo, foram analisados 10 pacientes portadores de câncer gástrico (CG), em diversos estádios, avaliando-se a eficácia da coloração dos linfonodos perigástricos pelo carbono ativado (CH40) injetado via endoscópica na camada submucosa de estômago peritumoral, assim como a porcentagem de linfonodos corados com metástase, a possibilidade de coloração ser marcador de metástase linfonodal em câncer gástrico e se a presença de pigmentos de carbono ativado nos linfonodos perigástricos dificultaria no exame histopatológico na detecção metastática. Todos os pacientes foram operados após período decorrido de 3 a 10 dias desde o procedimento, sendo os grupos de linfonodos das diversas cadeias perigástricas dissecados e ressecados, separando-os no pós-operatório imediato conforme agrupamento estabelecido conceitualmente pela Sociedade Japonesa de Pesquisa em Câncer Gástrico (*"Japanese Research Society for Gastric Cancer"*, JRSGC), hoje, Associação Japonesa de Câncer Gástrico (*"Japanese Gastric Cancer Association"*, JGCA). Observou-se em 10 pacientes estudados a coloração de linfonodos perigástricos, enegrecidos pelo corante empregado, CH40, em porcentagem variável de 65,21% a 86,95% e na média de 76,50%. Foram ressecados 481 linfonodos, na média 48,1. Corados 368, (76,50%), e não corados 113, (23,50%). Foram observados no total 68 linfonodos com metástases, sendo 51, (75,00%) em linfonodos corados e 17, (25,00%) em linfonodos não corados. A coloração não foi específica de linfonodos com metástase, por conseguinte não exercendo função de marcador metastático linfonodal de câncer gástrico e a coloração linfonodal pelo CH40, de diversas intensidades, não dificultou o exame histológico para a detecção de metástase linfonodal perigástrico.

Palavras chaves: Coloração linfonodal; Linfadenectomia; Câncer gástrico; Carbono ativado; CH40.

**ABSTRACT**

**PERIGASTRIC LYMPHADENOCROMATOGRAPHY WITH ACTIVATED  
CARBON (CH40)  
EXPERIMENTAL AND CLINIC STUDY**

The research about perigastric lymphadenochromatography with activated carbon (CH40) was done in two phases: experimental, phase I; and clinical, phase II. As preconized by the Brazilian Clinical Research Association (Resolution number 196/96 and 251/97, CNS/MS), at the experimental research, phase I, we used 3 different animals species: 3 dogs, 10 rabbits and 20 rats. Our objectives were to test the CH40 toxicity in clinical observation. In all dogs, the CH40 was injected in the gastric submucosa layer, using a needled polyethylene catheter normally used in esophageal varices sclerosis and hemostasis of upper digestive bleeding, through high digestive endoscopy. During the study period, since the injection until the euthanasia operation, 43, 80 and 120 days respectively in 3 dogs, neither adverse changes nor death were detected. In all of them a darkened perigastric lymph node dye was observed. In all rabbits the CH40 introduction was assured injecting it with a hypodermic needled and insulenic syringe, in the subcutaneous inguinal region. All animals had the subcutaneous layer deeply black tinged, and during the observation period from the injection until the euthanasia, 102 to 105 days, neither adverse changes or death were detected. In all rats the procedure was the same of the rabbits. They also had the subcutaneous layer deeply black tinged. During the observation period, from the observation period, from the injection until the euthanasia, 110 to 122 days, neither adverse changes nor death were detected. In all rats a CH40 para-aortic abdominal lymph node dye was observed. At the clinical research, phase II, the main part of the study, we evaluated 10 patients with gastric cancer, in different stages, analyzing the darkened dye of the perigastric lymph node with CH40 injected by endoscopic procedure, in the gastric submucosa layer around the tumor, and the percentage of metastatic lymph node darkened dye be the marked of lymph node metastasis in gastric cancer, and if the present of this carbon activated pigments in the perigastric lymph node would interfere in the hystopathological metastasic detection. All patients were operated, after 3 to 10 days of the procedure, and lymph node groups from the different chains were dissected and ressected, being isolated and separated on the immediately pos-operative day, according to the assortment stablished by the Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC), today, Japanese Gastric Cancer Association (JGCA). We observed in 10 patients a perigastric lymph node dye, darkened by the CH40, and ranging from 65.21% to 86.95%, with an average of 76.50%. We ressected 481 lymph node with average of 48,1. Darkened 368 (76,50%) and non-darkened 113 (23,50%). We observed 68 metastatic lymph node, 51 (75,00%) in lymph node darkened by the CH40 and 17 (25,00%) in non darkened. The lymph node dye was not specific for metastasic lymph node of gastric cancer, thus it could not be used as a marked of lymph node metastasis in gastric cancer, and the lymph node dye with CH40, in different intensities, did not make the histological analysis for metastasis more difficult.

**Key Words:** Lymph node dyeing; Lymphadenectomy; Gastric cancer; Activated carbon; CH40.



## 1 INTRODUÇÃO

A doença câncer tem sua origem coincidente com a história do próprio homem, estando fortemente relacionada aos seus hábitos de vida, cultura e exposição temporal a fatores ambientais. Em 500 A.C., na Grécia, Hipócrates foi o primeiro a descrever a palavra “carcinoma” e definir, já naqueles tempos, o câncer como sendo uma doença de mau prognóstico (COELHO, 1994).

Há mais de 200 anos publicaram-se os resultados de uma observação sobre a relação existente entre câncer da bolsa escrotal e a exposição ao carvão em limpadores de chaminés das residências da Inglaterra (POTT, 1987).

No Brasil, a mortalidade proporcionada por câncer, que era de 2,7% em 1930, aumentou para 11,2% em 1980 (MIRRA & FRANCO, 1987).

Câncer gástrico é neoplasia maligna, originada no estômago, decorrente de sucessivas mutações genéticas na célula de origem, devido a fatores intrínsecos e/ou extrínsecos, sendo de maior prevalência a do tecido glandular, denominado anatomopatologicamente de adenocarcinoma.

Quando a atipia mitótica neoplásica se encontra na mucosa ou na mucosa e submucosa, não ultrapassando esta camada gástrica, denomina-se de precoce; e, ultrapassando-a, de avançada. Este último estágio da doença continua no nosso meio, sendo a forma mais freqüente.

Nos adenocarcinomas gástricos, os fatores de prognóstico mais importantes são: a profundidade de invasão na parede do estômago (T), linfonodos metastáticos em grupos perigástricos (N) e metástases aos demais órgãos, principalmente no fígado (M).

Há uma apreciável diminuição da incidência de neoplasia gástrica, principalmente dos adenocarcinomas localizados no estômago distal, nos países da Europa Ocidental e nos Estados Unidos da América do Norte, contrariamente à maior incidência no nosso meio (PRUDENTE & MIRRA, 1961; CUELLO, CORREA, MANSZEL, GORDILLO, BROWN, ARCHER e TAMMEMBAUM, 1976; MARUYAMA, 1989). A variação da incidência do câncer gástrico nestes diferentes países sugere que os fatores de risco devam ser de origem ambiental, destacando-se os fatores dietéticos (YAMAMOTO & KATO, 1971; MERINO,

ARENDs, RAMIREZ-MEDINA, RAMIREZ-DUQUE e OLIVER, 1977; REDDY, COHEN, McCOY, HILL, WEISBURGER e WYNDER, 1980; COLIN-JONES, LANGMAN, LAWSON e VESSEY, 1982; PROLLA, DIETZ e BARCELOS, 1984; VARELA, TROITINO e SACEDA, 1988; CORREA, 1988, 1991).

A operação bem instituída e planejada constitui ainda a única terapêutica efetiva, porém os resultados de cura não têm melhorado significativamente nas últimas quatro décadas, principalmente no mundo ocidental (MUTO, MAKI, MAJIMA e YAMAGUCHI, 1968; ABRÃO, CAPPELLANO e POSSIK, 1974; ABRÃO & POSSIK, 1977; PAULINO & ROSELLI, 1979; GAMA-RODRIGUES, BRESCIANI, WAITZBERG, MATSUDA e IRIYA, 1986). É de primordial importância o diagnóstico precoce, isto é, no estágio mais inicial, quando a neoplasia não ultrapassa a camada submucosa. Neste caso os resultados são muito bons, e a sobrevida de cinco anos ultrapassa os 90%. (MARUYAMA, 1987). A primorosa endoscopia digestiva alta vem contribuindo significativamente no diagnóstico do câncer gástrico precoce, também denominado superficial, incipiente ou inicial.

O esforço cirúrgico para a melhoria prognóstica do câncer gástrico, por meio das operações e das linfadenectomias regradas, adequadamente indicadas, em sua extensão e magnitude e na radicalidade operatória bem conduzida, é sentido em vários centros de excelência no tratamento dessa afecção.

As injeções intra-operatórias de corantes, notadamente de CH40, são realizadas para visualização dos grupos linfonodais para ressecções, porém não é de prática habitual no nosso meio e apresenta certas inconveniências como a precisa introdução do produto químico no linfonodo da região requerida e dificuldades do procedimento nos obesos.

A principal contribuição para a melhoria no tratamento cirúrgico dos portadores de câncer gástrico seria a eficácia das linfadenectomias regradas, sensibilizadas pela visibilidade mais patente mediante o tingimento inócuo dos linfáticos e dos linfonodos das cadeias perigástricas, com material corante introduzido por via endoscópica na camada submucosa do estômago. Além disso, a linfadenocromatografia possibilita futuras pesquisas para a detecção do linfonodo sentinela e sua aplicabilidade racional e seletiva na indicação precisa da linfadenectomia, principalmente dos grupos de linfonodos de ressecção mais trabalhosa e com maiores possibilidades de complicações.

## 1.1 OBJETIVOS

- 1º Estudar a toxicidade do CH40, por observação clínica, nos 3 espécies de animais: cães, coelhos e ratos.
- 2º Determinar em humanos operados de câncer gástrico após a introdução de carbono ativado (CH40) por via endoscópica, na submucosa gástrica peritumoral:
  - a - a porcentagem dos linfonodos perigástricos corados,
  - b - a porcentagem dos linfonodos perigástricos corados com metástases,
  - c - a coloração linfonodal como marcador de metástase tumoral,
  - d - a viabilidade de exame histológico dos linfonodos corados.





## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Na literatura encontram-se poucos artigos sobre a linfadenocromatografia perigástrica, assim mesmo tratando-a como linfografia, apenas.

Pesquisando exaustivamente a linfadenocromatografia com carbono ativado (CH40), poucos artigos foram encontrados na literatura científica em língua inglesa. São encontrados artigos sobre o emprego do produto químico (CH40), sobretudo em língua japonesa, tratando principalmente do material químico acima mencionado como veiculador de outros produtos experimentais, mormente antineoplásicos.

Há mais de quatro décadas surgiram estudos enfatizando a provável necessidade de ressecção linfonodal no tratamento cirúrgico radical de câncer gástrico, para estadiamento mais adequado e também na melhora prognóstica dos portadores dessa afecção.

A contribuição da escola japonesa, pela “*Japanese Research Society for Gastric Cancer*” (JRSGC), 1993, foi o estabelecimento dos níveis de dissecação e ressecção de grupos linfonodais, fundamentados em pesquisa de anatomia, histologia, patologia, metástases em linfonodos e injeções de corantes intra-operatórios, determinando as estações, níveis ou cadeias, estas compostas de grupos linfonodais, com fluxos linfáticos do estômago em condições habituais e também nos casos de tumores malignos. Os níveis de disseções foram denominados por letras maiúsculas D: D1, D2, D3 e D4.

### 2.1 SOBRE CARBONO, CARBONO ATIVADO, CARBONO 40 E CH40

Segundo SOLOMONS, 1982, carbono é elemento de número atômico 6, que constitui a base da química orgânica, em que seus compostos constituem a matéria da qual são feitas todas as coisas vivas deste planeta e quando presentes em nossos alimentos, juntamente com o oxigênio do ar que respiramos, fornecem a energia necessária à vida. É capaz de formar extensas cadeias de átomos constituindo inúmeros compostos.

O carbono está presente neste planeta desde sua formação. Nos bilhões de anos que se sucederam, estes mesmos átomos de carbono foram parte de bilhões de diferentes moléculas e de bilhões de organismos diferentes, havendo troca incessante de moléculas e átomos entre vizinhanças. O que é mesmo surpreendente e também mais agradável é a constatação de que

milhões de átomos de carbono, que são partes do nosso corpo, foram eventualmente parte dos corpos de Sócrates, Platão ou Aristóteles.

O carbono pode existir sob duas formas cristalinas diferentes: grafite e diamante, ou formas amorfas conhecidas como carvão vegetal e negro de fumo.

Segundo SNELL e ETTRE, 1969, o carbono ativado é uma forma amorfa de carbono em que as partículas submetidas aos processos físico-químicos conseguem “limpar” os poros de impurezas e tornar a superfície extensa, conferindo-lhes maior propriedade de absorção a determinados compostos químicos.

O carbono 40, C40, segundo OKAMOTO, SAWAI, MINATO, YADA, SHIRAZU, SAKAKURA, OTSUJI, KITAMURA, TANIGUCHI, HAGIWARA, YAMAGUCHI e TAKAHASHI, 1999, é constituído de partículas de carbono ativado, fabricado pela *Mitsubishi Chemicals Co., Ltd., Tokyo, Japan*, com área de superfície das partículas específicas de 1480m<sup>2</sup>/g e diâmetro de 20nm.

O CH40, conforme descrição de HAGIWARA, AHN, UEDA, e TAKAHASHI, 1986, e em 1992 pelos HAGIWARA, TAKAHASHI, SAWAI, IWAMOTO, SHIMOTSUMA, YONEYAMA, SEIKI, ITOH, SASABE e LEE, consiste em uma solução obtida por meio de composições de carbono ativado 40, polivinilpirrolidona (PVP) e solução salina. As proporções utilizadas são de 50mg/ml de carbono ativado C40, 20mg/ml de PVP e solução salina para que depois de batidos em três cilindros, tornar o carbono ativado em uma suspensão estável, com partículas de diâmetro em torno de 150nm. O carbono ativado C40 é fornecido pela *Mitsubishi Co. Ltd., Tokyo, Japan* e PVP, K-30, pela *Nakarai Chemicals Co., Ltd., Kyoto, Japan*.

Segundo as recomendações de Akeo Hagiwara, Hisakazu Yamagishi e Takeshi Tagawa do “*Kyoto Prefectural University of Medicine*”, para sua utilização o CH40 deve ser esterilizado em autoclave e tomados todos os cuidados assépticos no seu emprego, não podendo ser guardando em geladeira ou em condições semelhantes, mas em temperatura ambiental. Quando o CH40 é reesterilizado em altas temperaturas ou mantido sob condições geladas, as partículas de carbono se aglomeram e o tamanho das partículas da suspensão volta a ser de tamanho maior, com diminuição da possibilidade de tingimento linfonodal.

## 2.2 ANATOMIA E SISTEMA DE DRENAGEM LINFÁTICA DO ESTÔMAGO

O estômago pode ser dividido em 3 porções: C, que corresponde ao terço superior, proximal, ou gástrico alto; M, o terço médio ou corpo; e A, o terço inferior, distal ou antral. Também pode ser dividido em 4 porções iguais, entendendo-se a divisão através de secção transversal circunferencial do estômago. As 4 partes são: a pequena curvatura (PC), a grande curvatura (GC), a parede anterior (PA) e a parede posterior (PP) (JRSGC, 1993).

Pode-se dividir o estômago também em 4 partes: cárdia, fundo, corpo e antro. A parte correspondente à cárdia é a região adjacente ao óstio cárdico e mede de 2-3cm a partir deste. O fundo é a parte mais alta e fica acima da linha horizontal passada pela entrada de esôfago ao estômago. O corpo gástrico se divide do antro por uma linha perpendicular que passa 1 ou 2cm cranial e próximo à incisura angular em direção à tangente da parte mais alta da curvatura maior; na maioria das vezes o antro ocupa 50% da extensão da curvatura menor e 25% da curvatura gástrica maior (RUDING e HIRDES, 1963; CAMPORINI e PAN CHACON, 1979).

A parede do estômago é formada pelas várias camadas de tecido, de dentro para fora, pela mucosa, submucosa, muscular própria, subserosa e serosa. As duas primeiras camadas são separadas pela *muscularis mucosae*. A camada muscular própria é composta por três feixes entrelaçados e sobrepostos. Os feixes externos são longitudinais, os internos oblíquos e ao nível da transição esôfago gástrica formam uma alça, e os médios são circulares, mas não completos, estando ausentes na pequena curvatura, na metade direita da grande curvatura e em grande parte da região pré-pilórica (NETTER, CLIFFTON e POPPER, 1971).

A irrigação arterial gástrica é efetivamente realizada por quatro ramos arteriais provenientes do tronco celíaco: a arcada vascular arterial da pequena curvatura é formada a partir da artéria gástrica direita, ramo da artéria hepática comum e pela artéria gástrica esquerda que é uma das três artérias constituintes do tronco celíaco. Esta poderá ser ramo, eventualmente, direto da aorta, da artéria hepática comum ou da artéria lienal (esplênica). A arcada vascular arterial da grande curvatura é formada pela artéria gastroepiplóica direita, ramo da artéria gastroduodenal; e pela artéria gastroepiplóica esquerda, ramo da artéria lienal. Complementando, o 1/3 proximal da grande curvatura é irrigado pelos vasos arteriais gástricos curtos, ramos da artéria lienal e da gastroepiplóica esquerda. O segmento mais proximal do estômago é irrigado adicionalmente por meio do esôfago e pela artéria frênica inferior. O

suprimento sanguíneo do estômago, além de ser bastante generoso, apresenta uma rica rede de anastomoses entre os vários ramos arteriais, por meio das camadas subserosa e submucosa.

A drenagem venosa do estômago se faz por meio do sistema porta. A pequena curvatura é drenada pela arcada constituída pelas veias gástrica direita e esquerda, e a grande curvatura pelas veias gastroepiplóica direita, que drena para a veia mesentérica superior e a veia gastroepiplóica esquerda afluenta da veia lienal. As veias gástricas curtas drenam também para a veia lienal que por sua vez para veia porta (TESTUT & LATARJET, 1954).

Histologicamente o epitélio superficial do estômago é igual em toda a sua extensão. É constituído por camada simples de células mucosas cilíndricas ciliadas. É um epitélio glandular com três tipos de glândulas gástricas: cárdias, fúndicas e pilóricas, que se localizam respectivamente na região cárdica, corpo-fundo e no antro.

O adequado conhecimento da circulação linfática é essencial para tratamento cirúrgico com sucesso nas operações neoplásicas de órgãos, o qual se realiza também no seu sistema linfático.

Importante referência se encontra no compêndio de anatomia linfática de ROUVIÈRE, 1932, citado pelo PINOTTI, no Câncer do Estômago, Roteiro de Trabalho para o Cirurgião, com sistematização técnica do tratamento do câncer gástrico elaborada por SASAKO e MARUYAMA do "*National Cancer Center Hospital*" do Japão, com dados importantes de monografias fornecidas por SPERANZINI, POSSIK, MATSUDA, BRESCIANI, e vários outros colaboradores científicos de notório conhecimento sobre o assunto, que discorrem sobre vários tópicos concernentes ao câncer gástrico (PINOTTI, 1997).

Os linfáticos da mucosa gástrica têm sua origem nas bainhas que envolvem os capilares sanguíneos e nas pequenas veias superficiais, e se lançam nas bainhas perivenosas e destas para os seios interglandulares, formando uma rede periglandular, atingindo as camadas profundas da mucosa por meio dos espaços interglandulares, compondo uma rede mucosa ou subglandular, estendendo-se abaixo das glândulas gástricas e acima da muscular da mucosa.

A rede linfática submucosa, composta pelos capilares mais volumosos que aqueles da rede mucosa, é formada pelos canais linfáticos que atravessam a muscular da mucosa e terminam na rede submucosa. Essas duas redes, mucosa e submucosa não são separadas uma das outras a não ser pela muscular da mucosa.

A rede linfática muscular é formada pelos vasos eferentes provenientes da rede submucosa, que atravessam a camada muscular e confluem com elementos da rede desta camada, dividindo em vários plexos ou redes secundárias, situados nos planos que separam as várias camadas musculares.

A rede linfática subserosa ou subperitoneal proveniente em forma de canais da rede muscular é muito mais densa na parede média do estômago, do que no nível do piloro, da cárdia e ao longo das curvaturas maior e menor. As malhas linfáticas são alongadas no sentido dos coletores capilares que se desconectam, compondo-se de rede subperitoneal de malhas estreitas e de vasos muito finos na parte horizontal do estômago e sobretudo na vizinhança do piloro.

As redes linfáticas do estômago se conectam entre si e com redes vizinhas, principalmente de esôfago e do duodeno, e os linfáticos são avalvulados à montante dos coletores subperitoneais; porém injetando-se um líquido na rede subserosa, este não se propaga, no homem, na rede muscular, concluindo uma via de escoamento mais fácil nos grande coletores subperitoneais, em comparação com as redes vasculares espessas e densas da camada muscular do estômago.

Em relação ao fluxo linfático do estômago, embora não existam territórios gástricos distintos e independentes, tributários de grupos linfonodais diferentes, o corante injetado toma, inicialmente, sempre a mesma direção e para a mesma região, propagando-se, em primeiro lugar, num grupo linfonodal determinado, existindo, portanto, na rede subserosa, regiões ou territórios onde o curso da linfa se escoia preferentemente em certa direção (ROUVIÈRE, 1932). Tal propriedade é estudada para determinação de linfonodo sentinela, com possível aplicação clínica, apesar de célula metastática apresentar possibilidade de “saltar” a cadeia (“*jumping*”) para metastatizar a seguinte, no câncer gástrico.

Baseando-se no fluxo linfático a partir do estômago aos determinados grupos linfonodais perigástricos, podem-se distinguir três territórios principais no estômago, todos relacionados aos denominados coletores linfáticos e às artérias principais correspondentes: coletores da pequena curvatura, correspondente à artéria gástrica esquerda; coletores da grande curvatura, correspondentes à artéria gastroepiplóica direita; e coletores do fundo gástrico, correspondente à artéria lienal (TESTUT & LATARJET, 1954) (ANEXO 9).

NETTER et al., em 1971, dividem a drenagem linfática do estômago em quatro regiões, acrescentando a quarta, isto é, a dos coletores linfáticos da pequena curvatura da região pilórica correspondente à artéria gástrica direita (ANEXO 10).

O sistema linfático perigástrico é classificado pela Sociedade Japonesa de Pesquisa do Câncer Gástrico em grupos linfonodais que compõem as cadeias, níveis ou estações (JRSGC) (ANEXO 11).

A JRSGC também divide o sistema linfático territorial da subserosa do estômago em três territórios, AMC, dos quais os linfáticos se dirigem para determinados grupos linfonodais; dependendo da localização e profundidade de invasão tumoral na parede gástrica, incidem as metástases em grupos linfonodais, classificados em 16 grupos divididos em quatro cadeias, estações ou níveis, cada um com grupos de linfonodos que se alteram conforme localização macroscópica tumoral no estômago (SASAKO, 1997) (ANEXOS 12, 13, 14, 15, 16 e 17).

A anatomia linfática do estômago, como de outras regiões, continua através do ducto torácico, que recebe numerosos ramos colaterais em toda a sua extensão e terminando no ângulo formado pela veia subclávia e veia jugular interna esquerda, atingindo a circulação sistêmica.

## 2.3 OPERAÇÕES DO CÂNCER GÁSTRICO

O histórico sobre Operações Gástricas encontra-se no ANEXO 22 e das Operações do Câncer Gástrico no ANEXO 23.

### 2.3.1 A Contribuição da Escola Japonesa

A escola japonesa contribuiu e continua contribuindo com vários estudos sobre câncer gástrico, desde epidemiologia, carcinogênese experimental, endoscopia gástrica e tratamento cirúrgico, de sistematização clara e eficaz, comprovada através de anos de seguimento dos doentes submetidos aos procedimentos protocolados, atualmente chegando-se às linfadenectomias regradas e sistematizadas.

Há mais de 20 anos fundou-se a “*Japanese Research Society For Gastric Cancer, JRSGC*”, hoje, “*Japanese Gastric Cancer Association, JGCA*”, contribuindo decididamente com notáveis progressos em pesquisas sobre câncer gástrico. Tais fatos foram motivados

conscientemente pela alta prevalência e incidência dessa patologia naquele país (JRSGC, 1973).

Notadamente em tratamento cirúrgico, o estadiamento clínico/cirúrgico em TNMPH, a classificação de grupos linfonodais perigástricos, principalmente de 1 a 16, formando cadeias, estações ou níveis, de nº 1 a 4, que alteram em sua composição grupal de linfonodos conforme localização tumoral no estômago, foi estabelecido pelo JRSGC. A complementação ao critério de estadiamento TNM da UICC e AJCC, foi P para carcinomatose peritoneal e H especificamente para metástase hepática (ANEXOS 7 e 8).

Os níveis de ressecção dos grupos linfonodais, pertencentes às cadeias de 1 a 4, foram definidos como gastrectomias com linfadenectomia à D1, D2, D3 e D4 (ANEXOS 13, 14 e 15).

A gastrectomia à D1 refere-se à operação de ressecção gástrica em que se incluem no processo operativo, todos os grupos linfonodais pertencentes à cadeia 1.

Gastrectomia à D2: ressecções das cadeias 1 e 2.

Gastrectomia à D3: ressecções das cadeias 1, 2 e 3.

Gastrectomia à D4: ressecções das cadeias 1, 2, 3 e 4.

No Japão, escola de difusão técnica de linfadenectomia, o treinamento adequado fez com que as equipes praticassem a linfadenectomia de rotina no nível D3, abandonando progressivamente o nível D2, já que o procedimento técnico para D3 é quase igual àquele para D2.

É consenso que na operação de câncer gástrico precoce a dissecação e ressecção linfonodal devem ser a D2. Os grupos linfonodais que compõem a 1ª e 2ª cadeias podem variar, conforme a localização da lesão na extensão gástrica, segundo a padronização AMC. Esta padronização técnica de linfadenectomia a D2 tem substrato científico baseado em evidências clínicas de sobrevida e cura dessa doença em cinco anos acima de 90%, e em estudos retrospectivos de linfonodos dissecados de grupos que compõem as referidas cadeias, embora se encontrem metástases nos mesmos, na ordem de 14% e 5% na 1ª e 2ª cadeias respectivamente, e raríssimamente na 3ª cadeia. Essa prevalência metastática em linfonodos, quando a neoplasia maligna não atinge a camada submucosa, é praticamente nula, principalmente quando se encontrar somente na mucosa, nas subcamadas m1 e m2; e em torno de 10%, quando atinge a subcamada da mucosa em m3, ainda que, nesta, só nos linfonodos dos grupos correspondentes à 1ª cadeia. Assim, para os cânceres precoces do estômago, a

dissecção e ressecção dos grupos linfonodais devem, toda vez que clinicamente possível, realizar-se à D2 (SUGUIMURA e SASAKO, 1997).

A linfadenectomia em câncer gástrico avançado, ou seja, que ultrapassa a camada submucosa gástrica, embora inconteste, apresenta indecisão quanto à extensão da dissecção e ressecção linfonodal. O estudo da escola japonesa, principalmente do “*National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan*”, endossado e abalizado pelos demais grupos cirúrgicos, é adotado nacionalmente no Japão. A prevalência de linfonodos metastáticos, conforme profundidade da invasão da lesão tumoral nas diversas camadas gástricas, divididas em T1, T2, T3 e T4, em grupos de linfonodos que compõem as cadeias (ou níveis ou estações), conforme a localização tumoral na extensão gástrica, AMC, deve ser de conhecimento do cirurgião para aplicação tática na operação do estômago com linfadenectomia, em pacientes com câncer gástrico. Devem ser também avaliadas as condições do paciente e da equipe cirúrgica, respeitadas as evidências clínicas de aumento da morbimortalidade referenciada pela literatura mundial, dos serviços experientes e de excelência no referido procedimento (SUGUIMURA & SASAKO, 1997).

Assim a dissecção e ressecção à D3 e à D4 devem ser norteadas pelas condições do paciente, da equipe cirúrgica e pela prevalência metastática nos grupos linfonodais que compõem as referidas cadeias (MARUYAMA et al., 1987).

Encontrando-se linfonodos metastáticos nos grupos pertencentes à cadeia 2 (N2) e invasão tumoral na serosa (T3), a probabilidade de metástases nos grupos da cadeia 4, principalmente nos do grupo 16, é deveras grande, sendo um fator preditivo para tal fato. Nesse particular YOSHIOKA et al., em 2001, estudaram um total de 2191 pacientes com câncer gástrico, operados na sua instituição, dos quais 77 receberam tratamento cirúrgico radical curativo com ressecção à D4, com dissecção e ressecção do grupo linfonodal nº 16. Encontraram 62 pacientes sem metástases e 15 com metástases no referido grupo 16 da cadeia 4. Concluíram que é importante identificar grupos de pacientes com alta possibilidade de metástases no grupo linfonodal nº 16, isto é, T3 + N2 ; que no caso em que o grupo nº 9 foi positivo para metástases, em 90% dos pacientes apresentaram metástases no nº 16; no caso em que o grupo nº 7 foi negativo para metástases, a possibilidade metastática no nº 16 é praticamente nula. Concluem que juntos, N2 + metástases nos grupos linfonodais 9 e 7, são de alto fator preditivo de metástases no grupo 16; que metástases nos grupos linfonodais da cadeia 2, portanto N2, nºs 7, 8a, 9, 11 e 14V, são preditivos de metástases no grupo 16; que



se deve indicar a dissecação do nº 16, portanto a D4, quando há tumor infiltrativo em T2 e T3, com metástases nos grupos de cadeia 2 (N2), e especialmente nos de nº 7 e 9; e que a decisão poderá ser efetivada durante a operação com biópsia e exame anatomopatológico imediato de “congelamento” dos linfonodos pertencentes aos grupos 7 e 9 (YOSHIOKA et al., 2001).

A operação radical potencialmente curativa deve apresentar os linfonodos pertencentes à última cadeia ressecada sem metástases. Assim na ressecção à D4, os linfonodos dos grupos pertencentes à cadeia 4 devem estar livres de metástases. Assim é que, quando se realiza a D2, e os linfonodos pertencentes à cadeia 2 estiverem com metástases, não temos condições de aquilatar os linfonodos da cadeia 3 que não foram ressecados. Caso se apresentem com metástases, a recidiva a partir dos linfonodos contaminados dessa cadeia 3 não ressecados, obviamente será grande. O mesmo poderá acontecer com grupos pertencentes à cadeia 4, em que em geral o prognóstico de pacientes com linfonodos nº 16 com metástases é sombrio, embora esteja também na dependência da quantidade de linfonodos atingidos (ISOZAKI, et al., 1999; KUNIZAKI et al., 1999; NAKANE et al., 1998).

A escola japonesa, representada pela JRSGC, divulgadora de linfadenectomia em câncer gástrico, preocupou-se na sua indicação precisa associada à extensão racional e científica, embasada em evidências clínicas consistentes.

### 2.3.2 A Linfadenectomia no Câncer Gástrico

Segundo ABREU, 1986, “o maior problema do câncer é invasão ganglionar, que existe com enorme frequência (95%) nos cânceres evoluídos, com menor frequência (50%) nos de aparência localizada. Os resultados operatórios são diferentes quando há ou não metástases. O gânglio hipertrofiado nem sempre significa metástase, pode ser inflamatório. A erradicação ganglionar deve acompanhar a intervenção. O maior óbice é a extensão do território linfático infiltrado e quais as possibilidades de uma total extirpação. Em muitos trabalhos publicados na Clínica Mayo e no Congresso Internacional de Moscou, essa diferença ficou muito patente. O resultado tardio foi de 56% de resultados favoráveis, quando não havia metástase, enquanto baixava para 25% quando havia metástase” (ABREU, 1986).

A importância da linfadenectomia se resume nas possibilidades de metástases tumorais nos linfonodos perigástricos, tanto no câncer gástrico precoce como no avançado.

Importante referência sobre “razão para linfadenectomia” é feita pelo LOPASSO, 2002, após extensa revisão bibliográfica, assim resumida: “Os fatores prognósticos mais poderosos no câncer gástrico são a profundidade da invasão tumoral e o encontro de metástases linfonodais. Embora o tipo de dissecação linfonodal e a proporção entre o número de nódulos positivos e o número de nódulos removidos possam funcionar como fatores prognósticos adicionais independentes em pacientes que foram submetidos à ressecção curativa, alguns informes mostraram que somente os nódulos linfáticos com metástases aparecem como fator independente em análises multivariadas aplicadas a algumas séries de pacientes. Portanto, a linfadenectomia parece ser o único fator dotado de valor prognóstico que pode ser influenciado pelo cirurgião” (LOPASSO, 2002).

O uso de identificadores, que no momento os mais empregados são os corantes no intra-operatório, como CH40 e azul patente, auxiliam no posicionamento topográfico dos grupos linfonodais que, pelo tingimento, possibilitam ou induzem o cirurgião à ressecção, e também tornam exeqüível o exame anatomopatológico de congelação de linfonodo *sentinela* (SANO et al., 2000).

Os níveis de dissecação e ressecção de grupos linfonodais estabelecidos pela “*Japanese Research Society for Gastric Cancer*” (JRSGC), fundamentados em pesquisas de anatomia, histologia, patologia, metástases em linfonodos e injeções de corantes intra-operatórios, foram determinados em cadeias ou estações e, estas, compostas de grupos linfonodais, com fluxos linfáticos do estômago em condições habituais e também nos casos de tumores malignos. As extensões das gastrectomias foram definidas em níveis, conforme inclusões de grupos linfonodais pertencentes às 4 cadeias em D1, D2, D3 e D4 (JRSCG, 1993; SUGUIMURA e SASAKO, 1997; MARUYAMA, 1985).

Prefaciando Câncer do Estômago, no Roteiro de Trabalho para o Cirurgião, Pinotti, assim inicia: “O tratamento cirúrgico com sucesso para as doenças malignas não é operação de órgãos, mas sobre a anatomia do sistema linfático. Como já assinali, o adequado conhecimento do sistema linfático é essencial para o tratamento cirúrgico com sucesso do câncer gástrico” em citação ao Moynihan, 1905.(PINOTTI, 1997).

Esse conceito de abordagem cirúrgica, para os portadores de câncer gástrico, define-se, além das gastrectomias, na exérese sistematizada de grupos linfonodais constantes, a iniciar-se desde o grupo 1 até o grupo 20, agregando-se os grupos denominados de 105 até 112, pertencentes às cadeias ou estações de 1 a 4, dependentes das localizações tumorais no sistema

de divisão gástrica em A (antro ou terço distal), M (corpo ou terço médio) e C (fundo e cárdia ou terço proximal), ou em combinações, conforme orientação da JRSGC (ANEXO 17).

A dissecação e ressecção de linfonodos em conjunto com o tecido circunvizinho que contém linfáticos, denominam-se de linfadenectomia; a ressecção apenas do linfonodo denomina-se de linfonodectomia. São representados pelo N, do critério de estadiamento TNM, em que N0 significa sem metástases em linfonodos ressecados; N1 nos linfonodos da primeira cadeia; N2 nos da segunda; N3 nos da terceira; e N4 nos da quarta cadeia (TNM, 1978).

A participação linfonodal integra o estadiamento TNM da “*Union Internationale Contre le Cancer*” (UICC) e “*American Joint Cancer Committee*” (AJCC.) com N0, N1 e N2 e também o critério de estadiamento adotado pela “*Japanese Research Society for Gastric Cancer*” (JRSGC) com N0, N1, N2, N3 e N4, espelhando metástases linfonodais integrantes nos grupos pertencentes às diversas cadeias (TNM, 1978; JRSGC, 1993).

As publicações iniciais nas literaturas ocidentais sobre linfadenectomias no câncer gástrico e seus resultados, surgidas na década de 60, foram de REMINE & PRIESTKEY em 1966 e REMINE et al., em 1969, relatando que em alguns casos essas intervenções poderiam ser benéficas, porém com algumas referências de altos índices de complicações e mortalidades pós-operatórias, o que quase levou os cirurgiões ocidentais a abandonarem esse procedimento.

Também na década de 60, e mais precisamente na de 80, os cirurgiões japoneses, KODAMA et al., 1981; SOGA, 1988, KORENAGA et al., 1988, MARUYAMA et al., 1985 e 1987, NOGUCHI et al., 1989; passaram a publicar resultados de gastrectomias com linfadenectomia, que diferiam radicalmente dos apresentados anteriormente pelos cirurgiões ocidentais, não só difundindo a importância das linfadenectomias mais ampliadas, mas também culminando com a divulgação da denominada de linfadenectomia ampliada sistematizada, hoje conhecida como nível de dissecação e ressecção à D2.

Também as regras metodológicas para estudo do câncer gástrico foram divulgadas pela “*Japanese Research Society for Gastric Carcinoma*” (JRSGC), e ambas aceitas principalmente pelos cirurgiões japoneses, que passaram a utilizá-las de forma sistematizada, obtendo resultados significativamente melhores do que os apresentados em geral pela literatura ocidental, de tal forma que a JRSGC se sentiu autorizada a recomendar a linfadenectomia à D2 como tratamento cirúrgico padrão do câncer gástrico no Japão (JRSGC, 1993).

Gastrectomia à D2, proposta padrão para tratamento cirúrgico de câncer gástrico, foi divulgada principalmente pelo “*National Cancer Center*” de Tóquio, pela equipe cirúrgica

chefiada pelo MARUYAMA, 1985, em livro publicado em inglês, permitindo acesso mais viável e amplo à literatura médica japonesa. A proposta dessa operação é baseada no estudo de fluxo linfático, incidência de metástases, aperfeiçoamento da técnica cirúrgica e avaliação de vantagem e desvantagem da dissecação (MARUYAMA et al., 1985) (ANEXOS 18 e 19).

Existem trabalhos na literatura de ROUKOS, 1990; ROBERTSON, 1994; BONENKAMP, 1997; KODERA et al., 1997, cujos resultados mostram maior morbimortalidade da ressecção a D2.

Porém existem também publicações que demonstram benefícios reais e significativos em relação à sobrevida, sem diferenças também significativas dos índices de morbimortalidade (KODAMA, 1981; NOGUCHI, 1989; KORENAGA, 1988; SIWERT et al., 1993 e SIWERT et al., 1998).

Esboçam-se estudos sobre linfonodo sentinela em relação à neoplasia gástrica, cujo resultado preliminar mostra uma boa relação entre primeiro linfonodo detectado pelo método de coloração ou radioisotópico e o seu estado histológico do mesmo. A importância clínica da detecção do linfonodo sentinela ainda é desconhecida; mas, se confirmada como útil em melanoma e câncer mamário, pode ser muito importante na linfadenectomia cirúrgica alargada (SANTORO et al., 2001).

Há relatos na literatura médica que admitem que as complicações pós-operatórias estariam relacionadas aos casos em que se realiza a esplenectomia e ou pancreatectomia distal, e não propriamente às linfadenectomias. MARUYAMA em 1995, tentando evitar as inconveniências das ressecções pancreático-esplênicas, descreve um método de linfadenectomia dos grupos linfonodais nº 10 e 11, com preservação cirúrgica da cauda pancreática e do baço, porém com ressecção necessária, caso se verifique invasão do seu parênquima pelo câncer gástrico (MARUYAMA, 1995).

No Brasil, país de alta prevalência e incidência de câncer gástrico, só recentemente se aderiu à linfadenectomia, ainda em centros de excelência, com casuística e tempo de seguimentos ainda insuficientes para estudo comparativo.

A melhora no prognóstico e na curabilidade dos pacientes com câncer gástrico se correlaciona com o somatório de uma série de requisitos. Entre estes, o diagnóstico da fase precoce situa-se como fator importante, e aliado ao tratamento cirúrgico com margem de segurança e a uma linfadenectomia adequada, pois que, mesmo em câncer precoce que invade a submucosa, cerca de 15% dos pacientes apresentam metástases na 1ª cadeia (N1), e cerca de

4% na 2ª e 3ª cadeia (N2 e N3), sendo a sobrevida média de cinco anos dos pacientes com metástases linfonodais e em N1 de 75%, em N2, de 64% e em N3, de 25%, evidenciando inferioridade aos que não apresentam comprometimento linfonodal, cuja sobrevida média de cinco anos é superior aos 90%. Os pacientes com cânceres gástricos avançados, em estádios II e IIIa, são também beneficiados com ressecção à D2, com aumento de sobrevida em cinco anos de 27% para 55% e de 25% para 38%, respectivamente (KOBAYASI, 2000).

Há centros de excelência que utilizam a técnica D4, incluindo, portanto, os linfonodos do grupo nº 16, para cânceres gástricos avançados, estadiamento IIIa, principalmente se o tumor primário se localizar na parede posterior do terço médio ou no terço proximal. Acrescenta-se a esplenectomia e com preservação pancreática, quando não há infiltração capsular ou parenquimal, ou linfonodomegalia na região; esta última presumível de metástases. Esse procedimento sem preservação pancreática aumenta a morbimortalidade, por causa de fistulas, abscesso subdiafragmático esquerdo e diabetes pós-operatório (MARUYAMA et al., 1995).

Encontrando-se linfonodos metastáticos nos grupos pertencentes à cadeia 2 (N2) e invasão tumoral na serosa (T3), a probabilidade de metástases nos grupos da cadeia 4, principalmente nos do grupo 16, é deveras grande, sendo um fator preditivo para tal fato (YOSHIOKA et al., 2001).

A operação radical potencialmente curativa deve apresentar os linfonodos pertencentes à última cadeia ressecada sem metástases. Assim na ressecção à D4, os linfonodos dos grupos pertencentes à cadeia 4 devem estar livres de metástases. Assim é que, quando se realiza a D2, e os linfonodos pertencentes à cadeia 2 estiverem com metástases, não temos condições de aquilatar os linfonodos da cadeia 3, que não foram ressecados. Caso se apresentem com metástases, a recidiva a partir dos linfonodos contaminados dessa cadeia 3 não ressecados, obviamente será grande. O mesmo poderá acontecer com grupos pertencentes à cadeia 4, em que em geral o prognóstico de pacientes com linfonodos nº 16 com metástases é sombrio, embora esteja também na dependência da quantidade de linfonodos contaminados (ISOZAKI et al., 1999; KUNIZAKI et al., 1999; NAKANE et al., 1998).

Segundo alguns autores, a problemática da linfadenectomia no câncer gástrico não se resume apenas em saber quando aplicá-la, mas em definir quando estaremos preparados para fazê-la adequadamente (KOBAYASI, 2000).

## 2.4 LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA EM GERAL

A linfografia ou linfangiografia é empregada em diversas situações, das quais as mais freqüentes são o estudo e análise de trajetos linfáticos, a detecção de linfonodos e sua abrangência e, em pacientes oncológicos, a detecção das vias de disseminação metastática linfática, e é empregada principalmente para a localização e possível ressecção em conjunto dos linfáticos e dos linfonodos, nas operações denominadas de linfadenectomia.

Várias metodologias, técnicas e corantes foram empregados. Os mais tradicionais ainda em uso são os denominados corantes vitais, como azul-patente. A medicina nuclear com tecnécio 99, ligado a um colóide e injetado em determinada área tumoral, e captado pelos linfonodos marcados, com *gama probe*, mesmo com variantes técnicas e associações, tem se mostrado útil na realização da linfografia para detecção de linfonodos, independentemente de presença metastática neles. Contrastes radiológicos e tomográficos também foram empregados.

Na linfografia perigástrica, mais precisamente na linfadenografia ou linfangioadenografia, isto é, na identificação de linfáticos e linfonodos dos grupos que compõem as cadeias gástricas, qualquer que seja o método, técnica ou emprego de contrastes, radioisótopos, corantes ou outros identificadores, não são de uso rotineiro nas operações de neoplasias gástricas.

No transoperatório, a injeção intranodal e intracanalicular linfática de corante pode ser empregada. No pré-operatório, a injeção na camada submucosa da parede gástrica pode ser feita somente com o concurso efetivo da endoscopia, que deve atuar com absoluta precisão.

A identificação de linfáticos e de linfonodos de grupos de cadeias perigástricas por corantes, denominar-se-ia de linfadenocromatografia, ou linfangioadenocromatografia, cromolinfoadenografia, ou cromolinfangioadenografia, segundo o estudo semântico dos radicais etimológicos, na identificação ectoscópica à visibilização simples, através de tingimento com uso de corantes, das estruturas anatómicas acima referidas.

A coloração dos linfonodos perigástricos e sua aplicação nas linfadenectomias iniciaram-se em 1950, quando WEINBERG e GREANEY utilizaram um corante químico, o “*pontaine sky blue*”.

Em 1967, VOJTISEK, KASALICKY, HAASOVA, PUCHTA e CHLUMSKA relatam linfografia colorida em cirurgia abdominal. No mesmo ano, ISHIDA, KOZUKDA, UCHIDA,

TAJI e SONE realizam linfangiografia para diagnóstico radiológico de tumores pancreáticos e peripancreáticos.

Em 1971, UCHIDA publica trabalho sobre linfografia visceral gástrica e extragástrica. Naquele mesmo ano, IMAGUNBAI denomina de macrolinfografia a magnificação de imagens linfográficas.

Em 1972, OTAKE, MATSUOKA, OIKAWA, SUZUKI e SYO publicam trabalho sobre a linfografia e o papel do diagnóstico radiológico em linfomas malignos, no estadiamento mais preciso, no auxílio de adequação da dosagem radioterápica e resposta a ela, e detecção precoce das recorrências da neoplasia linfática. Incluem 3 relatos de casos de manifestações no estômago da doença inicial extragástrica.

Em 1973, SATO, SASANO, SATO e KIKUCHI discorrem sobre microlinfangiografia da mucosa gástrica humana, mediante injeção de contraste radiológico lipiodol, imediatamente após a laparotomia, realizando uma gastrotomia na parede anterior gástrica. Correlacionam os achados radiológicos e histológicos com patologias gástricas como lesões ulceradas pépticas, neoplasias malignas, metaplasias e gastrite. Opinam que os achados na microlinfangiografia da parede gástrica são significativos para interpretação da evolução dos linfonodos no câncer gástrico precoce.

Em 1974, SCHACHT, JÜNEMANN, BECKER, HUTH, MOSCHINKI e PALOMBA relatam os resultados preliminares da linfografia do estômago humano, como método demonstrativo de linfonodos gástricos, por meio de injeção endoscópica de lipiodol ultrafluido. Mencionam o fato como procedimento diagnóstico novo, injetando o composto radiológico endoscopicamente na parede gástrica, e demonstrando radiologicamente a contrastação de linfonodos gástricos.

Em 1976, novamente SCHACHT, JÜNEMANN, BECKER, HUTH, PALOMBA e KREMER publicam estudo sobre linfografia gástrica, como complemento dos resultados preliminares apresentados em 1974, com particular referência ao carcinoma gástrico. Dos 35 pacientes com carcinoma gástrico submetidos ao referido método demonstrativo, com introdução do contraste radiológico lipiodol, via endoscópica na parede gástrica, 28 tiveram contrastado os linfonodos da 1ª cadeia; 21 até a 2ª; 15 até a 3ª. Dezesseis (16) pacientes com linfonodos contrastados foram suspeitos com metástases, dos quais treze (13) foram confirmados histologicamente. Concluem que a linfografia gástrica pode contribuir na indicação da linfadenectomia, quando a metástase é suspeitada na 2ª e 3ª cadeia, dos grupos

de linfonodos correspondentes ao bordo superior de pâncreas e do tronco celíaco, locais de muito difícil remoção radical.

Em 1979, MONTORI, PASTORINI, VICECONTE e PIETROPAOLO também publicam estudo sobre técnica de linfadenografia transgástrica endoscópica, introduzindo contraste iodado na parede gástrica, com captação radiológica e obtendo imagem para estudo de linfonodos perigástricos em condições normais e patológicas. Sugerem também essa técnica para estudo de linfáticos abdominais, embora ulterior verificação e uma série maior fossem necessárias.

Em 1983, KAWAJI, após estudo experimental da circulação linfática gástrica em cães, mediante introdução endoscópica de contraste iodado na submucosa, realiza transferência da metodologia em pacientes, com emprego radiológico para identificação de linfonodos gástricos contrastados; analisa a drenagem linfática segmentar pela introdução do contraste nos segmentos superior, médio e inferior do estômago e identifica determinados grupos de linfonodos contrastados.

Em 1984, SAIHARA realizou um estudo linfocintilográfico de linfonodos perigástricos, utilizando-se de material radioisotópico, tecnécio 99, ligado ao colóide e introduzido por meio de endoscopia na véspera da cirurgia. A aplicação do radioisótopo foi feita em vários níveis de localização: cárdia, corpo e antro do estômago. Três a quatro horas após a aplicação, efetuou-se a documentação fotográfica com cinticâmera, e avaliação de captação do colóide radioativo. Dos 22 casos de linfocintilografia, 15 evidenciaram mais de 1 linfonodo; entretanto somente em 3 casos a imagem cintilográfica foi satisfatória para a análise.

Em 1987, HIRAKI, AONO, KOHNO e ORITA também realizaram estudo sobre linfocintilografia com material radioisotópico injetado na região da cárdia. Concluíram pela presença de uma rica drenagem linfática da cárdia para a região para-aórtica, sugerindo exame cuidadoso de possíveis metástases nos linfonodos dessa região, em pacientes com câncer da cárdia.

No mesmo ano, AIKOU, NATUGOE, TENABE, BABA e SHIMAZU, em trabalho semelhante, empregando também radioisótopo, realizaram um estudo em 19 pacientes de câncer esofágico e gástrico. Enfatizaram a drenagem linfática originária das regiões esofágica inferior e da cárdia, com captação radioisotópica dos linfonodos, denominada de linfocintilografia. Somente 6 dos 19 pacientes tiveram os linfonodos visibilizados, e além disso,



sem diferenciação entre os com metástases e sem eles. Concluem pela pobreza diagnóstica de metástases nos linfonodos captados pelo método empregado.

Em 1988, KARANOV realizou a linfografia indireta endoscópica, utilizando-se de contraste radiológico, numa emulsão oleosa /aquosa composta de lipiodol (55%), angiografina (45%) e “Tween” (5%), homogeneizada ultrassonicamente até tornar-se branco-leitosa opalescente, sendo injetada em 20 pontos intragástricos com 0,5ml cada, não atingindo o tumor, porém em semicírculo, distante 1,5 cm da borda tumoral visível. Radiografias do andar superior do abdome foram tiradas em 24, 48 e 72 horas após a injeção e 1 dia antes da operação. Houve também 5 voluntários sadios, os quais foram radiografados no 18º dia. Foram obtidos em média 18 linfonodos visibilizados nos voluntários sadios, de aspecto ovalar ou arredondado e com cerca de 0,5 cm de diâmetro. Nos de carcinoma gástrico, em média 11 linfonodos contrastados, comumente ovalar e de tamanho maior, em torno de 1,0cm de diâmetro. O autor discute a possibilidade de aplicação do método no carcinoma precoce, quando as rotas linfáticas ainda não estão bloqueadas pelas metástases, na quimioterapia citostática protetora durante o ato operatório e na detecção metastática dos linfonodos.

Em 1994, HINLE, no editorial de “*Lymphology*”, escreve sobre cromolinfografia e detecção de linfonodos metastáticos: estado atual e futuro. É comentado por CHERNOMORSKY, 1994, em revisão da cromolinfografia com clorofila. Além do procedimento de identificação dos linfonodos perigástricos para dissecação, denominado como diagnóstico endolinfático, tece a possibilidade de terapia endolinfática, com drogas antineoplásicas, que algum dia poderiam substituir a linfadenectomia radical curativa para tratamento dos linfonodos regionais metastáticos.

Em 2000, SANO, KATAI, SASAKO e MARUYAMA mencionam recentes resultados da linfografia gástrica e detecção de linfonodos sentinela.

## 2.5 LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA COM CH40

A identificação cromatográfica dos linfáticos, e principalmente dos linfonodos que compõem os diversos grupos perigástrico, pode ser efetuada mediante a introdução de corante CH40 no intra-operatório, no linfonodo ou no linfático próximo ao grupo correspondente, ou na subserosa peritumoral. No pré-operatório, com o auxílio da endoscopia, injeta-se o produto na submucosa gástrica.

Diversos corantes foram utilizados, porém a identificação linfonodal por um derivado de carbono, referido como ativado por pesquisadores como Hagiwara na década de 1980, suscitou destaque nas operações oncológicas, principalmente nas gástricas com linfadenectomia. Diversos autores japoneses, liderados por HAGIWARA, de “*Kyoto Prefectural University of Medicine*”, Japão, participaram do estudo sobre carbono ativado, incluindo sua grande propriedade de adsorção, como veiculador de medicamento antineoplásico na terapia quimioterápica endolinfática.

Em 1983, HAGIWARA adsorve um antibiótico quimioterápico, a mitomicina C, em carbono ativado CH40, para realização de uma nova forma e dosagem quimioterápica. Em 1984, HAGIWARA, TAKAHASHI e LEE realizam *in vitro* adsorção de mitomicina C em partículas de carbono ativado de pequenos tamanhos; continuam seus estudos, quando, em 1985, anunciam superintensa distribuição linfática de pequenas partículas de carbono ativado adsorvido em mitomicina C.

Também em 1983, OGUIHARA, SHIMONA, TAKAHASHI, TOKUDA e TAKAHASHI descrevem a técnica de coloração para linfadenectomia ampliada, empregando CH40, com aplicação na operação de câncer gástrico. A introdução do corante derivado do carbono ativado foi endoscópica. Os autores relatam que, 1 a 2 dias antes da operação, delimita-se endoscopicamente a lesão gástrica e aplica-se na submucosa 0,5ml de CH40 nos seus quatro quadrantes. A aplicação pré-operatória de CH40 desenha nitidamente os linfáticos regionais gástricos. Os autores descrevem pormenorizadamente a técnica cirúrgica de linfadenectomia ampliada na operação do câncer gástrico”.

Em 1986, HAGIWARA, UEDA e SATO continuando os estudos de 1983 e 84, publicam estudo sobre redução de toxicidade da mitomicina C em uma nova dosagem, quando adsorvida em partículas de carbono ativado, CH40.

Em 1987, novamente HAGIWARA, TAKAHASHI e UEDA publicam estudo sobre carbono ativado CH40, como carreador de drogas anticâncer para linfonodos regionais. Os mesmos autores, no mesmo ano, publicam sobre a relação entre tamanho de suspensão de partículas de carbono ativado e afinidade linfática.

Em 1989, TAKAHASHI e HAGIWARA discorrem sobre tratamento das metástases linfonodais e disseminação metastática peritoneal com agente anticancerígeno adsorvido em carbono ativado.

Também no mesmo ano, 1989, HAGIWARA, TAKAHASHI, UEDA e OKU fazem uma revisão crítica da quimioterapia anticâncer administrada com carbono ativado e lipossomo.

SAWAI, SEIKI, TANIGUCHI, YOKOYA, HAGIWARA, YAMAGUCHI e TAKAHASHI, também em 1989, publicam estudo sobre a racionalização da dissecação de linfonodos no câncer gástrico, empregando-se pequenas partículas de carbono ativado adsorvido em álcool absoluto.

Em 1991, TAKAHASHI, SAWAI, HAGIWARA, TAKAHASHI, SEIKI e TOKUDA relatam um estudo sobre terapia eficaz orientada para câncer gástrico com metástase nos linfonodos, usando partículas de carbono ativado adsorvidas em quimioterápico e direcionadas para metástases linfonodais.

Nesse mesmo trabalho, os autores estudam 424 pacientes com câncer gástrico operados entre 1984-1988, tratados com antibiótico antineoplásico, mitomicina C, adsorvido em carbono ativado (CH40) e introduzido via endoscópica na submucosa gástrica em torno da lesão tumoral ou na subserosa peritumoral no intra-operatório, com intenção de marcar os grupos de linfonodos perigástricos, para efetivação dissecativa e ressecção deles. Comparam com 225 pacientes operados sem os procedimentos mencionados, entre 1979 e 1983. Investigam seletivamente 24 pacientes nos quais a dissecação linfonodal foi extensa, a D4, portanto incluindo a cadeia para-aórtica, com 2268 linfonodos dissecados e introdução endoscópica de CH40 e 29 pacientes em iguais condições, porém com 2667 linfonodos dissecados e introdução de CH40 intranodal intra-operatória. Comparam entre os dois procedimentos, a quantidade de linfonodos dissecados em cada grupo, e também a quantidade dos mesmos tingidos pelo referido corante.

A prevalência de linfonodos tingidos em 2268 linfonodos dissecados em 24 pacientes operados foi como segue: 64,8% nos de cadeia 1; 65,4% nos de cadeia 2; 67,2% nos de cadeia

3; e 88,2% nos de cadeia 4, com CH40 introduzido endoscopicamente no pré-operatório. Conclui-se que, quando uma operação de câncer gástrico necessita de uma extensa dissecação de linfonodos, a introdução endoscópica de carbono ativado 1 ou 2 dias antes da cirurgia deve ser a melhor maneira para determinar as regiões de linfonodos do câncer de estômago.

Após estudo seletivo dos 24 e 29 pacientes quanto ao tingimento de linfonodos após as duas maneiras de administração de CH40, o trabalho se reporta à taxa de sobrevida dos dois períodos, mostrando a curva de sobrevida da série 1984-1988, com 424 pacientes operados sem randomização e tratados com mitomicina adsorvida em CH40, e da série 1979-1983, com 225 pacientes tratados do mesmo modo, porém sem mitomicina adsorvida em CH40. Obtiveram a taxa de sobrevida acumulada de 5 anos (Método de Kaplan-Meier) de 74,6% para série de 1984-1988, com mitomicina adsorvida em CH40 e 49,3% na série de 1979-1983, sem os procedimentos mencionados ( $p < 0,001$ ).

Concluem que a adsorção das partículas de CH40 pelos vasos linfáticos, mas não pelos vasos sanguíneos, alcançando os linfonodos regionais, tingem-nos ficando enegrecidos, sendo identificados claramente à observação direta, mesmo sendo muito pequenos. Estas propriedades permitem que as partículas de carbono ativado sejam usadas como marcadores de linfonodos na operação de dissecação e para quimioterapia de metástase em linfonodos que não foram completamente dissecados.

Em 1992, HAGIWARA, TAKAHASHI, SAWAI, IWAMOTO, SHIMOTSUMA, YONEYAMA, SEIKI, ITOH, SASABE e LEE publicam na "*Lymphology*" importante observação clínica e experimental com CH40, e preparo de suspensão de partículas de carbono, que foi denominada de CH40. Comparam a nova suspensão de partículas de carbono, a C40 com 21nm de diâmetro, com corante Índia e com outra idêntica, porém de partículas maiores de 21nm que foi denominada de CH1500AA. 120 ratos da raça Shimizu (Hamamatsu, Japão) foram divididos em 3 grupos iguais de 40; cada grupo recebeu suspensão de carbono CH40, CH1500AA e corante Índia, a 0,001 ml/g de peso por injeção na prega subcutânea da pata traseira direita com agulha de 30 "*gauge*" e microseringa. 1, 2, 4 e 8 minutos (min.) depois de cada injeção, 10 ratos de cada grupo foram submetidos à eutanásia e imediatamente expostas as áreas de linfonodos regionais, para se determinar a alteração da cor traduzida pelo enegrecimento dos linfonodos poplíteos, ilíacos e para-aórticos.

Os resultados obtidos foram os seguintes. Tamanho médio de partículas: CH40= 150nm; CH1500AA= 167nm e corante Índia= 254nm. Após injeção da suspensão de carbono,

CH40, no tecido subcutâneo da pata traseira, o tingimento linfonodal após 8 min. foi o seguinte: 100% no linfonodo poplíteo; 85% no ilíaco; e 65% no para-aórtico, melhor que os CH1500AA e tinta Índia.

Clinicamente, 10 pacientes com câncer gástrico receberam no pré-operatório, 2 a 3ml de CH40, por meio de um gastrofibroscópio, usando-se uma agulha injetora, em dois sítios adjacentes ao tumor primário, na parede gástrica. Dois a sete dias após, cada paciente foi submetido à gastrectomia radical com dissecação linfonodal regional, orientada pelo tingimento como guia. Como acima, os linfonodos foram classificados em tingidos e não tingidos. Os autores concluem que as novas suspensões de carbono promovem visibilização rápida dos vasos linfáticos e dos linfonodos regionais, mesmo que haja metástase, sem apresentar toxicidade significativa, e podem ser usadas com sucesso durante a operação, para identificar com maior nitidez a região de drenagem dos linfonodos.

Demonstram também o preparo da suspensão de partículas de carbono, o qual foi denominada de CH40: carbono 40 (50mg/ml) (Mitsubishi Chemicals Co., Tokyo, Japan), que contém partículas muito pequenas (21nm), determinadas por um minucioso exame de microscopia eletrônica, é combinado com 20mg/ml de polivinilpirrolidona (PVP, K-30, Nakarai Chemicals Co., Ltd., Kyoto, Japan) (40.000 Dalton); é misturado em solução salina e “batido” com três cilindros para transformar o carbono em suspensão (CH40). Conseguiram-se tamanhos de partículas de suspensão de CH40 uniformemente menores que 700nm; sendo que a média era de 150nm, tornando-as mais difusíveis que as demais comparadas com CH1500, cujas partículas foram menores que 1000nm, com a média de 167nm, e com corante Índia, de partículas maiores, que 2% tinham entre 1000 e 2000nm com a média de 254nm.

Experimentalmente, em ratos, o CH40, devido ao tamanho menor de partículas de carbono, apresentou melhor tingimento linfático e de linfonodos em comparação aos demais apresentados.

Em 1994, MINATO, SAWAI, TAKAHASHI, YAMAGUCHI, HAGIWARA, YAMAGUCHI, SAKAKIBARA, FUJIOKA, OBARA e YADA publicam trabalho sobre melhor sobrevida dos pacientes com câncer gástrico tratados por injeção intralinfonodal de mitomicina C, adsorvida em partículas de carbono.

Em 1995, KATO relata um estudo sobre suplementação arterial e drenagem linfática de câncer gástrico remanescente e partículas finas de carbono ativado.

Em 1999, OKAMOTO, SAWAI, MINATO, YADA, SHIRAZU, SAKAKURA, OTSUJI, KITAMURA, TANIGUCHI, HAGIWARA, YAMAGUCHI e TAKAHASHI analisam o uso de injeção intralinfonodal de partículas de carbono ativado (CH40), e o número e extensão anatômica de metástases linfonodais em câncer gástrico. São 200 pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia radical e analisados segundo enunciado acima. As disseções foram em D1, D2, D3 e D4. O tingimento de linfonodos sem metástases foi de 42,4% e com metástases de 37,2%, sem diferença estatisticamente significativa. A taxa de sobrevida de 5 anos foi de 93,1% em pacientes sem metástases linfonodais; 71,9% em pacientes com 1 a 4 metástases linfonodais; 36,1% com 4 a 9; e 19,2% em pacientes com mais de 9 metástases linfonodais. Obtiveram uma taxa de sobrevida de 5 anos de 93,1% em N0; de 63,1% em N1; de 37,9% em N2; de 27,8% em N3; e de 0% em N4. Concluíram que o número e a extensão anatômica de metástases linfonodais têm impacto similar ao prognóstico em câncer gástrico.

Também houve interesse da linfadenocromatografica com CH40, embora poucas em outras áreas anatômicas.

Foi empregado CH40, como referem IZUMI, HASHIMOTO e LEE em 1987, em exame de linfáticos do colo direito em pacientes com câncer colônico.

Em 1985, SAWAI, FUJII e TOKUDA realizaram estudo sobre circulação linfática, mais precisamente sobre a drenagem linfática da glândula mamária para linfonodo “*Rotter*”, aplicando uma emulsão de carbono ativado.

Em 1996, UESAKA, YASUI, MORIMOTO, TORII, YAMAMURA, KODERA, HIRAI, KATO e KITO visibilizaram a trajetória da drenagem linfática da vesícula biliar com suspensão de carbono ativado, CH40.

Em 2000, YOKOTA, SAITO, NARUSHIMA, IWAMOTO, IIZUKA, HAGIWARA, SAWAI, KIKUCHI, KUNII e YAMAUCHI publicam um novo método na disseção de linfonodo axilar em câncer mamário, utilizando-se de CH40 como corante linfonodal e concluindo duas vantagens no seu emprego: direcionamento cirúrgico devido ao tingimento linfonodal, com maior quantidade de linfonodos dissecados; e melhor identificação, pelo patologista, de linfonodos corados no seio de tecido gorduroso ressecado.



### 3 MATERIAL E MÉTODO

A presente pesquisa foi realizada em 2 fases:

Fase I, pesquisa experimental

Fase II, pesquisa clínica

Na fase I, pesquisa experimental, foram utilizados 3 cães, da raça “*Beagle*”, espécie canídeos “*canis familiaris*”, todos machos com idade de 2 anos; 10 coelhos, “*Oryctolagus cuniculus*”, albinos da linhagem Nova Zelândia, sendo 5 machos e 5 fêmeas, com idade de 4 meses, e 20 ratos, da espécie “*Rattus norvegicus*”, da linhagem “*Wistar*”, sendo 10 machos e 10 fêmeas, com idade de 3 meses.

Todos os animais, foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM), PR, previamente tratados conforme protocolo vigente no estabelecimento, com supervisão do veterinário responsável.

Na fase II, pesquisa clínica, foram operados 10 pacientes portadores de câncer gástrico, em diversos estádios, após o protocolo do projeto de pesquisa clínica em seres humanos ser submetido à análise e aprovação da Comissão de Ética do Hospital e, empregando-se o consentimento pós-informado dos pacientes (ANEXOS Nº 1 e 2).

Todos os pacientes foram operados no mesmo hospital, pela mesma equipe cirúrgica e com procedimentos pré-operatórios idênticos.

A pesquisa foi baseada nas resoluções do Ministério da Saúde: Resolução nº 196/96, 10 de outubro, do CNS/MS; Resolução nº 251/97, de 05 de agosto, do CNS/MS e em Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos, Envolvendo Seres Humanos.

As videoendoscopias foram realizadas com aparelho *Video Upper GI Scopes Processor Model EPM- 300* da *Asahi Optical Co. Ltd.* e com *EG- 2901* da *Pentax*. As documentações fotográficas foram efetivadas com a máquina fotográfica de marca Cânon AE-1, com “*Close-up*” nº 2 de aproximação, ampliação e abertura diafragmática de 55mm e com “*digital camera*” da Olympus, D- 460 , 3X “*zoon*”, 1,3 “*Megapixel*”.

O produto químico empregado na pesquisa foi um derivado de carbono 40 ativado, denominado CH40.



### 3.1 FASE I, PESQUISA EXPERIMENTAL

#### 3.1.1 Em Cães

TABELA 1 - CÃES: PESOS NO PROCEDIMENTO

| Cães       | Pesos no procedimento |
|------------|-----------------------|
| Nº 1       | 10,500kg              |
| Nº 2       | 11,100kg              |
| Nº 3       | 10,500kg              |
| Peso médio | 10,700kg              |

Todos os cães, em jejum de 12 horas, foram anestesiados com pentobarbital sódico a 0,25%, injetado na veia safena externa da pata traseira, após tricotomia da região e mantida a via canalizada com gotejamento de soro glicosado a 5% para manutenção anestésica, quando necessária. Posicionados em decúbito lateral esquerdo, foi cada qual submetido à gastroscopia com aparelho de videoendoscopia, e introduzido na submucosa gástrica corante CH40, com cateter de polietileno agulhado, NM-18L da Olympus Optical Co. Ltd. em quantidade de 0,5ml regulada em microseringa, em cada punção nas paredes anterior e posterior, na pequena e grande curvatura de antro e corpo gástrico, totalizando 4,0ml em cada procedimento (FIGURAS 1, 2, 3, 4 e 5).

FIGURA 1 - VIDEOENDOSCÓPIO, SUSPENSÃO DE CH40, CATETER AGULHADO E MICROSERINGA

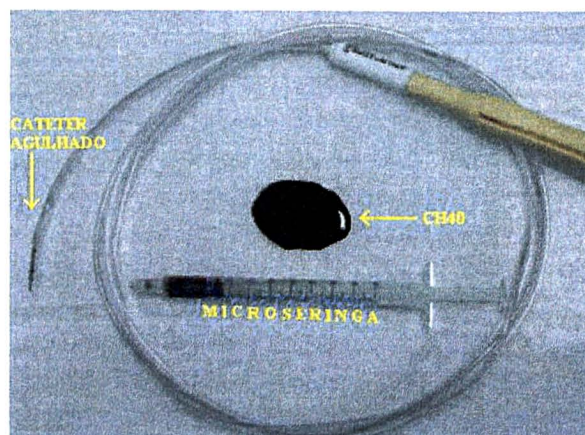
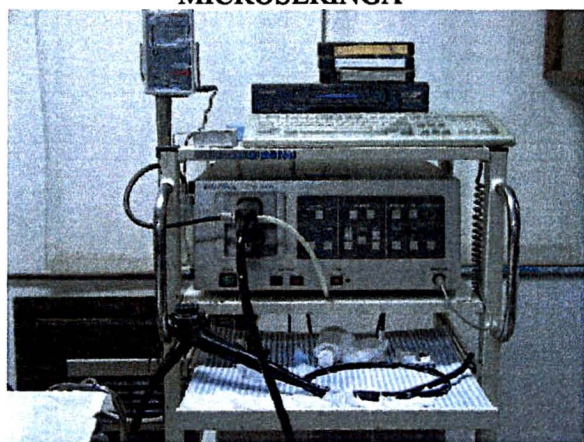


FIGURA 2 - VIDEOENDOFOTOGRAFIA DA JUNÇÃO ESÔFAGO-GÁSTRICA (EM CÃES)

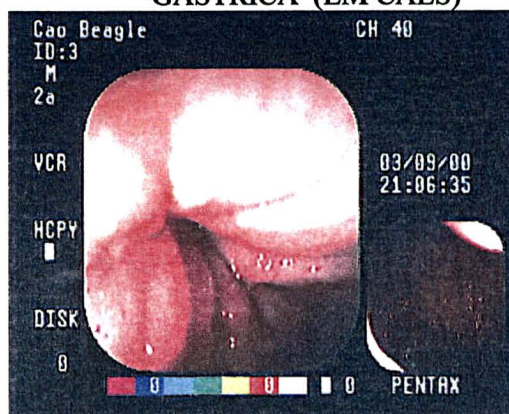


FIGURA 3 - VIDEOENDOFOTOGRAFIA GÁSTRICA (VEFG) (ANTRO)

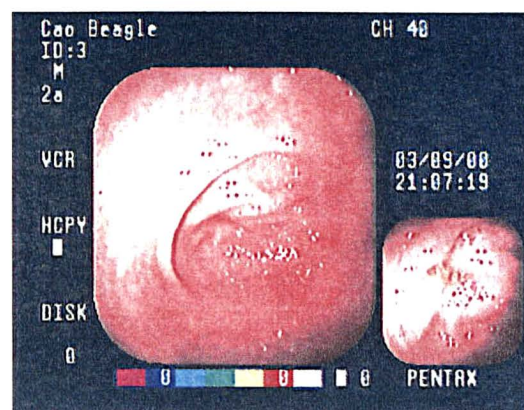


FIGURA 4 - VEF: APÓS INTRODUÇÃO DE CH40 NA SUBMUCOSA GÁSTRICA

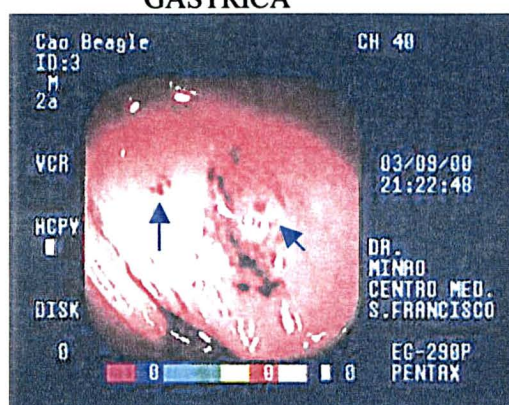
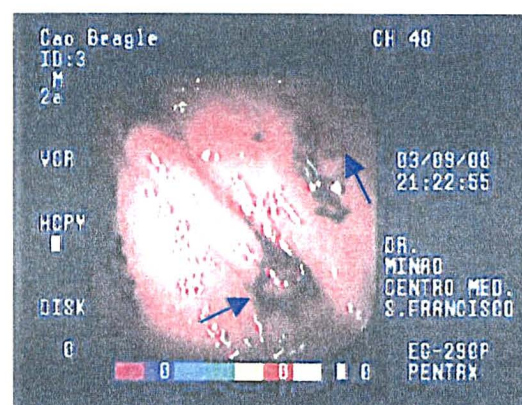


FIGURA 5 - VEF: MUCOSA GÁSTRICA ENEGRECIDA PELO CH40



Todos os cães ficaram confinados e enjaulados, após o procedimento, em canil do biotério central da UEM e cada qual observado diariamente, 43, 80 e 125 dias, respectivamente, até a eutanásia (TABELA 2).

TABELA 2 - OBSERVAÇÃO CLÍNICA E EUTANÁSIA DOS CÃES

| Cães | Dias de observação clínica | Dias de eutanásia |
|------|----------------------------|-------------------|
| Nº 1 | 43 dias                    | 22/04/2000        |
| Nº 2 | 80 dias                    | 29/05/2000        |
| Nº 3 | 125 dias                   | 14/07/2000        |

Os períodos de observações foram mais prolongados propositalmente, devido ao objetivo fundamental, que foi a determinação de toxicidade, cuja inocuidade clínica, aliada à

efetividade do CH40 em tingimento linfonodal perigástrico, após a introdução submucosa gástrica, serviu de sustentáculo à pesquisa clínica da fase II.

A eutanásia foi realizada com dose letal de thiopental sódico, após dose de cloridrato de xilazina, após anestesia com pentobarbital sódico e laparotomia para ressecção em bloco do estômago para exame de tingimento linfonodal perigástrico.

### 3.1.2 Em Coelhos

**TABELA 3 - COELHOS: PESOS NO PROCEDIMENTO**

| Coelhos    | Pesos no início do procedimento |
|------------|---------------------------------|
| Nº 01      | 1,800kg                         |
| Nº 02      | 2,200kg                         |
| Nº 03      | 2,000kg                         |
| Nº 04      | 2,100kg                         |
| Nº 05      | 2,450kg                         |
| Nº 06      | 2,100kg                         |
| Nº 07      | 2,200kg                         |
| Nº 08      | 2,500kg                         |
| Nº 09      | 2,250kg                         |
| Nº 10      | 2,500kg                         |
| Peso médio | 2,210kg                         |

Os 10 coelhos foram divididos em 5 grupos, cada qual constituindo 1 par. Após anestesia com pentobarbital sódico a 0,25% e tricotomia das regiões inguinais direitas e esquerdas, foi injetado com agulha e seringa hipodérmicas, 1ml de CH40 no tecido subcutâneo inguinal esquerdo, nos 4 primeiros grupos. Mesmo procedimento do lado direito, repetindo-se CH40 no primeiro grupo, azul de metileno no segundo, índigo carmim no terceiro e tinta nanquim no quarto. Os dois coelhos do quinto grupo foram incluídos para controle e exame das regiões inguinais em estudo. O emprego de outras soluções concomitantemente foi para constatação da inocuidade e ausência de reações colaterais, quando em uso conjunto com

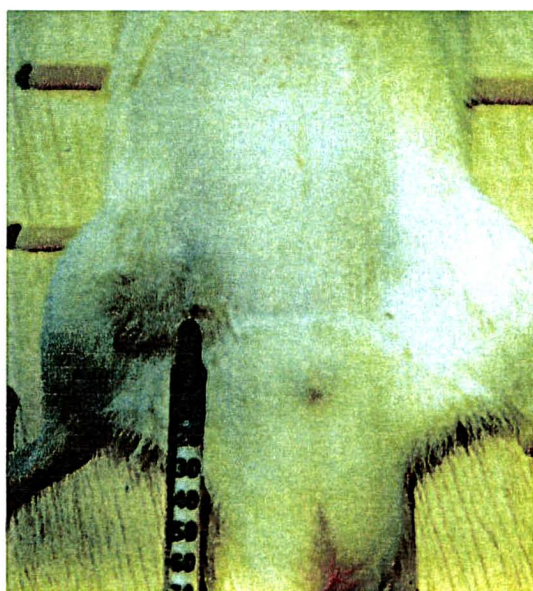


outros produtos químicos, habitualmente empregados em endoscopia, na realização da cromoscopia da mucosa gástrica. A injeção simultânea subcutânea de corantes foi efetuada em todos os 8 coelhos no mesmo dia: 06/04/2000 (TABELA 4) (FIGURAS 6 e 7).

**TABELA 4 - DIVISÃO EM GRUPOS E TIPOS DE CORANTES INJETADOS NA REGIÃO INGUINAL ESQUERDA E DIREITA DOS COELHOS**

| Grupos | Coelhos    | Região inguinal esquerda | Região inguinal direita. |
|--------|------------|--------------------------|--------------------------|
| A      | Nºs 1 e 2  | CH40                     | CH40                     |
| B      | Nºs 3 e 4  | CH40                     | Azul de metileno         |
| C      | Nºs 5 e 6  | CH40                     | Índigo carmim            |
| D      | Nºs 7 e 8  | CH40                     | Tinta nanquim            |
| E      | Nºs 9 e 10 | Controle: sem corante    | Sem corante              |

**FIGURA 6 - INTRODUÇÃO SUBCUTÂNEA DE CH40 (EM COELHOS)**



**FIGURA 7 - CONTRASTE INTRODUIDO. OBSERVAR TINGIMENTO SUBCUTÂNEO**



Nos coelhos sem introdução de contraste, grupo E, examinou-se a região subcutânea inguinal, local da experimentação de CH40, na constatação do tecido subcutâneo regional, por meio de incisão adequada (FIGURAS 8 e 9).

FIGURA 8 - CONTROLE: SEM CH40.  
INCISÃO PARA ACESSO  
SUBCUTÂNEO CELULAR

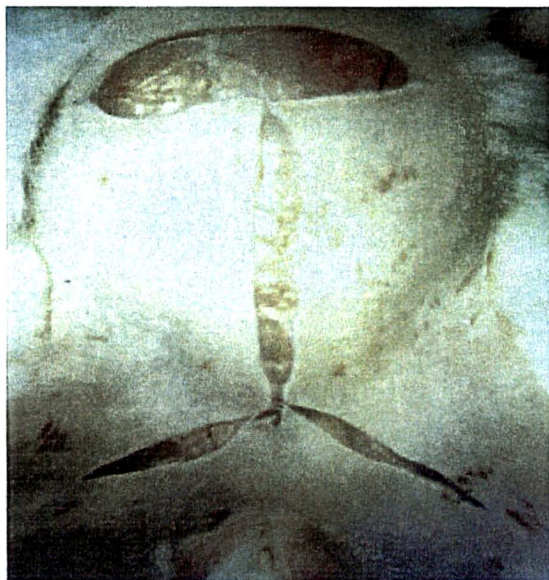
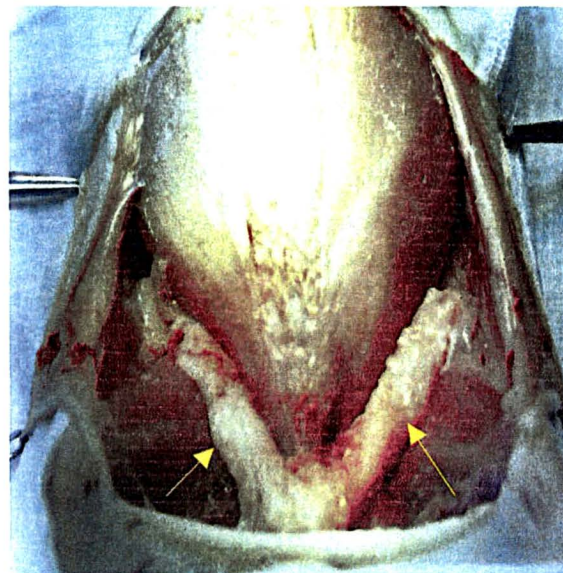


FIGURA 9 - CONTROLE. SEM CH40.  
TECIDO SUBCUTÂNEO  
ABUNDANTE NA REGIÃO  
INGUINAL



Planejamento de incisão cutânea e dissecação subcutânea para acesso à região inguinal para exame.

Todos os coelhos permaneceram separados individualmente em gaiolas e mantidos em locais apropriados e observados também diariamente, de 102 a 105 dias, no laboratório de pesquisa de Técnica Operatória da UEM, até a eutanásia com dose letal de thiopental sódico, e dissecação para exame subcutâneo das regiões inguinais e da cavidade abdominal (TABELA 5).

**TABELA 5 – TEMPO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA E EUTANÁSIA DOS COELHOS**

| Grupos: | Dias de observação clínica | Dias de eutanásia |
|---------|----------------------------|-------------------|
| A       | 102 dias                   | 18/07/2000        |
| B       | 103 dias                   | 19/07/2000        |
| C       | 104 dias                   | 20/07/2000        |
| D       | 105 dias                   | 21/07/2000        |
| E       | 105 dias                   | 21/07/2000        |

## 3.1.3 Em Ratos

TABELA 6 - RATOS: PESOS NO PROCEDIMENTO

| Ratos      | Pesos no início do procedimento |
|------------|---------------------------------|
| Nº 01      | 305gr                           |
| Nº 02      | 300gr                           |
| Nº 03      | 305gr                           |
| Nº 04      | 310gr                           |
| Nº 05      | 305gr                           |
| Nº 06      | 350gr                           |
| Nº 07      | 400gr                           |
| Nº 08      | 310gr                           |
| Nº 09      | 365gr                           |
| Nº 10      | 355gr                           |
| Nº 11      | 340gr                           |
| Nº 12      | 350gr                           |
| Nº 13      | 350gr                           |
| Nº 14      | 375gr                           |
| Nº 15      | 320gr                           |
| Nº 16      | 310gr                           |
| Nº 17      | 300gr                           |
| Nº 18      | 315gr                           |
| Nº 19      | 310gr                           |
| Nº 20      | 320gr                           |
| Peso médio | 329,75gr                        |

Os 20 ratos foram divididos em 4 grupos de 5 cada. Após anestesia com éter etílico por inalação em campânula, tricotomizados na região inguinal direita e esquerda, foi-lhes injetado, com agulha e seringa hipodérmica, 1ml de CH40 no lado esquerdo em todos; e 1ml de CH40, azul de metileno, índigo carmim e tinta nanquim do lado direito, respectivamente nos grupos A, B, C e D (TABELA 7).

**TABELA 7 - DIVISÃO EM GRUPOS E TIPOS DE CORANTES INJETADOS NA REGIÃO INGUINAL ESQUERDA E DIREITA DOS RATOS**

| Grupos | Ratos              | Região inguinal esquerda | Região inguinal direita |
|--------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| A      | Nºs 1,2,3,4,5      | CH40                     | CH40                    |
| B      | Nºs 6,7,8,9,10     | CH40                     | Azul de metileno        |
| C      | Nºs 11,12,13,14,15 | CH40                     | Índigo carmim           |
| D      | Nºs 16,17,18,19,20 | CH40                     | Tinta nanquim           |

A injeção subcutânea de corantes foi efetuada no mesmo dia para os 20 ratos: 06/04/2000. Todos os ratos foram separados em grupos de 5, conforme agrupamento de pesquisa e mantidos em recinto próprio para observação diariamente, também no laboratório de pesquisa de Técnica Operatória da UEM, junto ao Departamento de Fisiologia, até a eutanásia com éter etílico, para dissecação cutânea e exame das regiões inguinais e da cavidade abdominal (TABELA 8) (FIGURAS 10 e 11).

**TABELA 8 - TEMPO DE OBSERVAÇÃO CLÍNICA E EUTANÁSIA DOS RATOS**

| Grupos | Dias de observação clínica. | Dias de eutanásia |
|--------|-----------------------------|-------------------|
| A      | 110 dias                    | 26/07/2000        |
| B      | 111 dias                    | 27/07/2000        |
| C      | 117 dias                    | 03/08/2000        |
| D      | 122 dias                    | 08/08/2000        |



FIGURA 10 - TRICOTOMIA ABDOMINAL.  
REGIÃO INGUINAL  
ESQUERDA TINGIDA

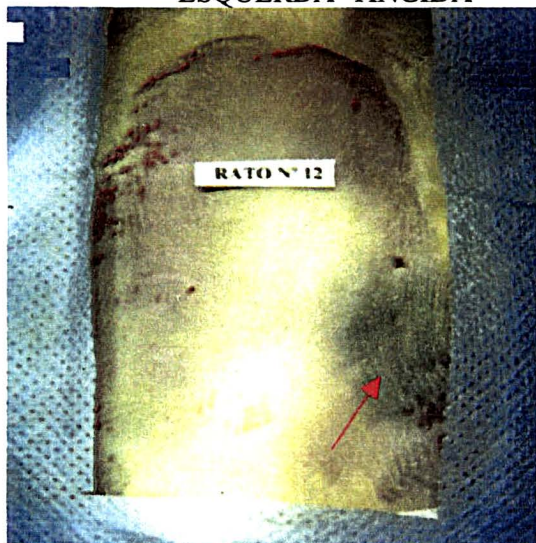
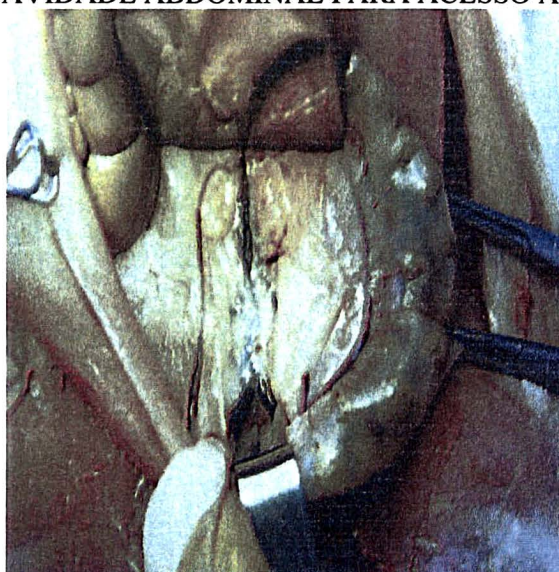


FIGURA 11 - INCISÃO ABDOMINAL  
PROJETADA PARA  
DISSECÇÃO



Todos os ratos foram examinados na região para-aórtica (FIGURA 12)

FIGURA 12 - EXAME DA CAVIDADE ABDOMINAL PARA ACESSO À REGIÃO PARA-AÓRTICA



Rato de experimentação sem uso de CH40

O CH40 não foi injetado no estômago de coelhos e ratos, devido a dificuldades técnicas em pequenos animais e principalmente por constar no protocolo de pesquisa da Resolução 251/97 do CNS em Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos, nos dados referentes à toxicidade



Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos, nos dados referentes à toxicidade pré-clínica compreendendo o estudo da toxicidade aguda, subaguda em doses repetidas e toxicidade crônica no item e: “Os estudos de toxicidade deverão ser realizados pelo menos em 3 animais, das quais uma deverá estar relacionada com a recomendada para uso terapêutico proposto e a outra deverá ser uma via que assegure a absorção do fármaco” (Resolução CNS, Nº 251, 1997).

### 3.2 FASE II, PESQUISA CLINICA

A pesquisa clínica foi efetivada em 10 portadores de câncer gástrico.

Foram estudados 3 pacientes com câncer gástrico precoce e 7 com câncer gástrico avançado. A idade variou de 50 a 68 anos com média de 58,9 anos; 6 eram do sexo masculino e 4 do feminino. Quanto à etnia, 2 da raça amarela e 8 branca (TABELA 9).

**TABELA 9 - IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO, SEGUNDO TIPOS MACROSCÓPICOS DE CÂNCER GÁSTRICO**

| Número | Paciente | Idade | Sexo | Etnia | Classificação segundo tipos macroscópicos. |
|--------|----------|-------|------|-------|--|
| 1      | T.Y.     | 59 a. | m.   | am.   | Ca precoce tipo IIc                        |
| 2      | K.K.     | 68 a. | f.   | am.   | Ca avançado tipo 2                         |
| 3      | M.A.M.   | 52 a. | f.   | br.   | Ca avançado tipo 3                         |
| 4      | V.V.F.   | 60 a. | m.   | br.   | Ca avançado tipo 4                         |
| 5      | J.A.C.F. | 58 a. | m.   | br.   | Ca avançado tipo 3                         |
| 6      | J.G.C.   | 64 a. | m.   | br.   | Ca avançado tipo 3                         |
| 7      | R.E.O.A. | 67 a. | f.   | br.   | Ca precoce tipo III                        |
| 8      | T.F.T.   | 60 a. | f.   | br.   | Ca avançado tipo 3                         |
| 9      | V.R.A.   | 51 a. | m.   | br.   | Ca precoce tipo IIc                        |
| 10     | A.C.B.   | 50 a. | m.   | br.   | Ca avançado tipo 4                         |

a: anos; m.: masculino; f.: feminino; br.: branco; am.: amarelo; Ca: câncer, carcinoma.

Todos, após consulta clínica, foram submetidos ao exame endoscópico e às biópsias da lesão gástrica, o diagnóstico confirmado histopatologicamente; e operados através de gastrectomia e linfadenectomia (TABELA 10).

**TABELA 10 - DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO, HISTOPATOLÓGICO DAS BIÓPSIAS DE LESÕES GÁSTRICAS, TIPO DE OPERAÇÕES E LINFADENECTOMIA.**

| Número/Paciente | Diagnóstico Endoscópico   | Diagnóstico histopatológico  | Tipo de operação e linfadenectomia        |
|-----------------|---|--|---|
| ( 1 ) T.Y.      | Lesão deprimida irregular na incisura angular gástrica  | Adenocarcinoma gástrico indiferenciado mucocelular                   | Gastrectomia subtotal à D2                |
| ( 2 ) K.K.      | Lesão deprimida irregular, extensa na pequena curvatura do corpo gástrico com ulceração justa incisurar | Adenocarcinoma gástrico indiferenciado mucocelular em anel de sinete | Gastrectomia total à D3                   |
| ( 3 ) M.A.M.    | Lesão ulcerada rasa, irregular, grande, no antro e na parede posterior gástrica                         | Adenocarcinoma gástrico indiferenciado                               | Gastrectomia total à D3 com esplenectomia |
| ( 4 ) V.V.F.    | Expansibilidade gástrica bastante diminuída. Pequena lesão ulcerada irregular no corpo gástrico alto    | Adenocarcinoma gástrico tipo difuso                                  | Gastrectomia total à D2 com esplenectomia |
| ( 5 ) J.A.C.F.  | Lesão úlcerovegetante, grande, no antro e corpo posterior   | Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal                              | Gastrectomia total à D3 com esplenectomia |
| ( 6 ) J.G.C.    | Síndrome de estenose pilórica por lesão neoplásica  | Displasia de alto grau/ adenocarcinoma                               | Gastrectomia subtotal à D2                |
| ( 7 ) R.E.O.A.  | Lesão úlcerovegetante tipo Borrmann 2, na parede posterior antral justa incisura angular                | Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal                              | Gastrectomia subtotal à D3                |
| ( 8 ) T.F.T.    | Lesão ulcerada, com convergência de pregas irregulares, na parede anterior do corpo gástrico.           | Adenocarcinoma gástrico indiferenciado                               | Gastrectomia subtotal à D2                |
| ( 9 ) V.R.A.    | Lesão deprimida irregular na pequena curvatura antral proximal para parede anterior                     | Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal tubular                      | Gastrectomia subtotal à D2                |
| (10) A.C.B.     | Lesão ulcerada infiltrativa estenosante do antro pilórica   | Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal tubular pouco diferenciado.  | Gastrectomia subtotal à D4                |

Após diagnóstico e consentimento pós-informado, todos foram submetidos à endoscopia para revisão, planejamento cirúrgico e injeção endoscópica de CH40 na camada submucosa da periferia tumoral, em várias aplicações fracionadas de 0,5 - 1,0ml, no total máximo de 4,0ml, com o objetivo de tingir os linfáticos e linfonodos perigástricos, para orientação mais precisa nas linfadenectomias, no momento operatório.

Na injeção endoscópica de CH40, novamente a lesão gástrica foi analisada quanto à localização e principalmente quanto à distância da transição esofagogástrica, seu formato, tamanho, aspecto da borda, fundo ou superfície, mucosas circunvizinhas, aspectos das pregas convergentes quando presentes e estágio do seu ciclo quando em cicatrização. Também foi observada a abrangência tumoral em antro (A), corpo (M) e fundo (C), e das combinações, para projeção dos grupos de linfonodos pertencentes às cadeias, importante no planejamento das linfadenectomias em determinados níveis de dissecação e ressecção (D).

Tecnicamente empregou-se a mesma da esclerose intravascular de varizes esofageanas, cujo esclerosante foi substituído pelo CH40 e topograficamente a região peritumoral. A eficácia foi determinada pelo abaulamento da mucosa pelo líquido suavemente injetado na submucosa gástrica, inclusive com coloração enegrecida da referida região.

### 3.2.1 Endoscopia e Introdução Submucosa Gástrica Peritumoral de CH40

#### EM CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE

FIGURA 13 – VEGF: LESÃO DEPRIMIDA IRREGULAR NA INCISURA ANGULAR GÁSTRICA

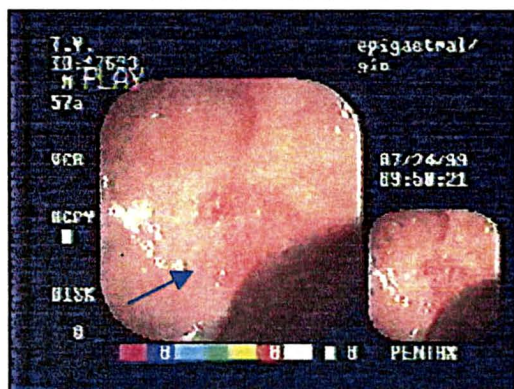


FIGURA 14 – VEGF: CROMOENDOSCOPIA COM AZUL DE METILENO



FIGURA 15 -VEFG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA SUBMUCOSA PERILESIONAL

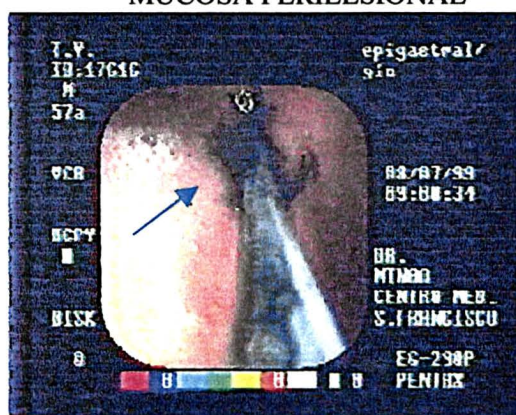


FIGURA 16 - VEGF: ASPECTO DA MUCOSA GÁSTRICA APÓS INTRODUÇÃO DE CH40



Na endoscopia gástrica observou-se neste paciente (nº 1), uma lesão depressida, irregular de aproximadamente 2,5X1,5cm, localizada na incisura angular, no corpo gástrico (M), pequena curvatura (PC) com a depressão predominante na parede anterior (PA), pregas convergentes também irregulares e limite da lesão assim como formato impreciso (FIGURA 13). Na cromoscopia com azul de metileno notou-se realce da lesão com as alterações acima mencionadas mais evidenciáveis (FIGURA 14).

Na introdução endoscópica de CH40 na camada submucosa gástrica perilesional, verificou-se o cateter de polietileno com o produto químico, discreto extravasamento na região da punção (FIGURA 15).



O aspecto da mucosa gástrica, na região da punção para introdução de CH40, após o procedimento, tornou-se de coloração preta intensa e de preta tênue (FIGURA 16).

### EM CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO TIPO LINITE

FIGURA 17 - VEGF: EXPANSIBILIDADE GÁSTRICA BASTANTE DIMINUÍDA

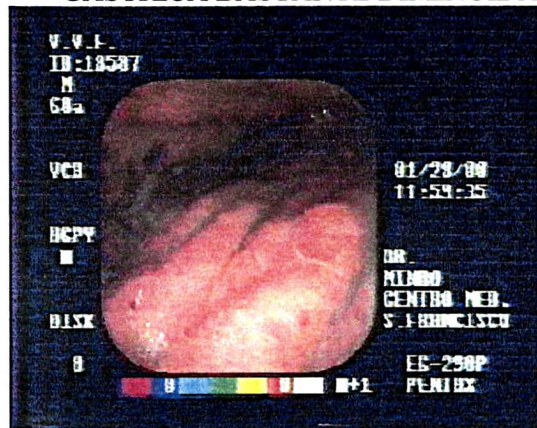


FIGURA 18 - VEGF: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40

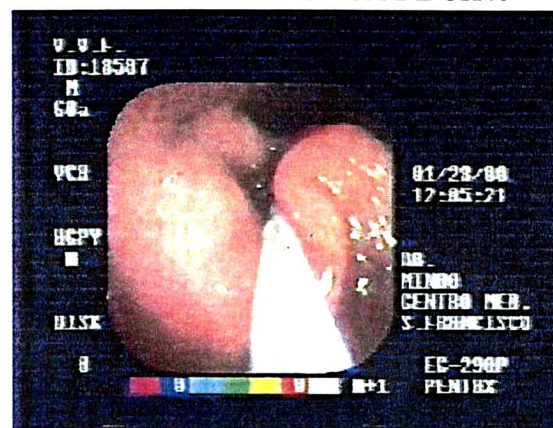


FIGURA 19 - VEGF: ASPECTO DA MUCOSA GÁSTRICA APÓS INTRODUÇÃO DE CH40

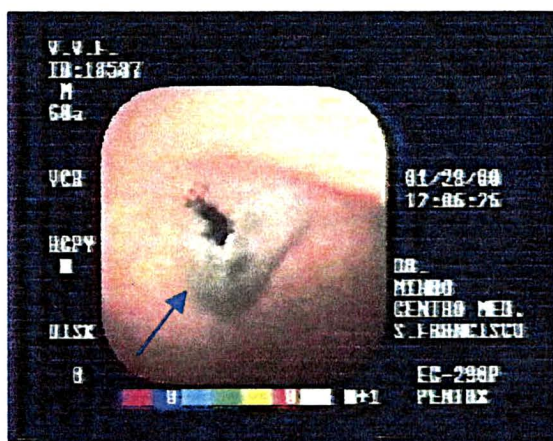
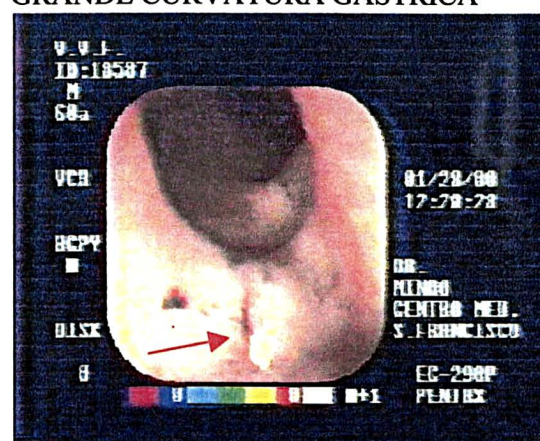


FIGURA 20 - VEGF: EXPANSIBILIDADE GÁSTRICA DIMINUÍDA COM PEQUENA LESÃO ULCERADA IRREGULAR NA GRANDE CURVATURA GÁSTRICA



Neste paciente (nº 4), no exame endoscópico observou-se a expansibilidade bastante diminuída de toda parede gástrica, e pregas intumescidas (FIGURA 17). A introdução submucosa de CH40 foi praticada na região em que se percebe a mucosa mais deslizante (FIGURA 18). Observou-se este aspecto de coloração da mucosa na parede anterior do antro gástrico, local de infiltração submucosa de CH40 (FIGURA 19). Observou-se também uma pequena lesão ulcerada, na grande curvatura gástrica alta, bordas irregulares, fundo fibrinoso e notadamente com pouca expansibilidade gástrica (FIGURA 20).



## EM CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO

FIGURA 21 – VEGF: TUMOR ÚLCERO-VEGETANTE DE ANTRO

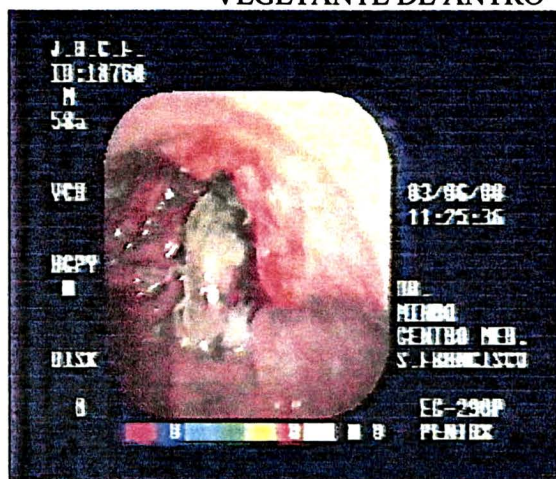


FIGURA 22 – VEGF: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40

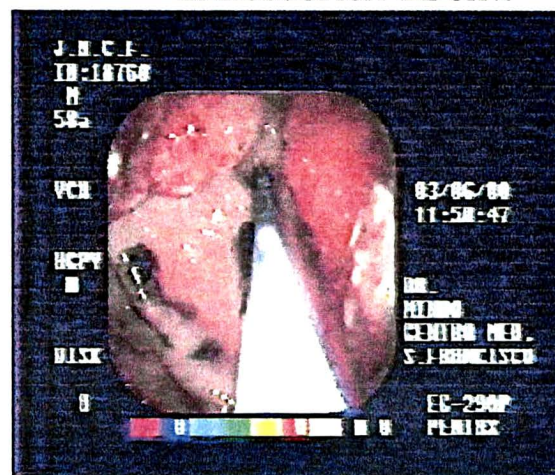


FIGURA 23 – VEGF: ASPECTO DA MUCOSA APÓS INTRODUÇÃO DE CH40

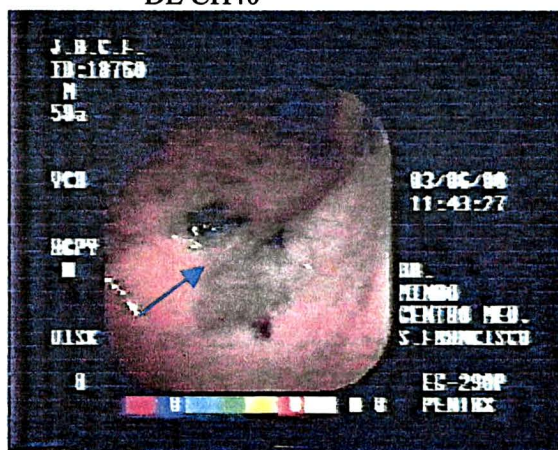
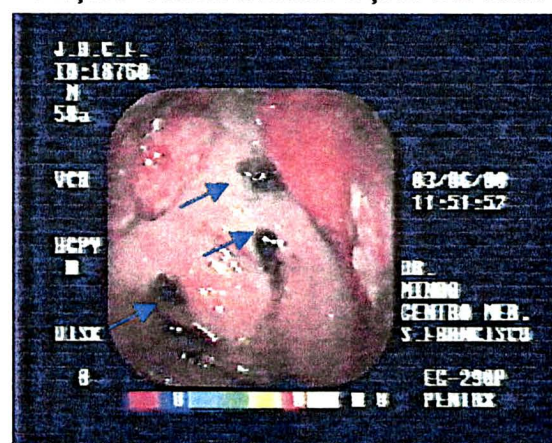


FIGURA 24 – VEGF: ASPECTO DA MUCOSA NOS LOCAIS DA PUNÇÃO PARA INTRODUÇÃO DE CH40



Na endoscopia gástrica observou-se neste paciente (nº 5), uma lesão úlcerovegetante, grande, de aproximadamente 6,5X6,0cm, no antro atingindo o corpo (AM), na pequena curvatura, abrangendo parede anterior e posterior, (PC/PA/PP), com formato e bordas irregulares, estas elevadas, serrilhadas, em degraus e com enantema. As pregas distais e provenientes da grande curvatura eram também irregulares, com tecido mucoso perilesional de aspecto infiltrativo. Fundo sujo, hemorrágico e fibrinoso (FIGURA 21). Na introdução endoscópica de CH40 na camada submucosa gástrica, na periferia da lesão neoplásica, nota-se o cateter de polietileno no momento do procedimento, sem extravasamento do produto, pela punção efetuada (FIGURA 22). A mucosa gástrica na região da punção, após o procedimento,



tornou-se corada, com áreas de coloração preta intensa e outras mais tênues (FIGURA 23). Os locais precisos da punção injetora de CH40, tornaram-se intensamente enegrecidos, impregnando o tecido mucoso (FIGURA 24).

### EM CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE

FIGURA 25 – VEGF: LESÃO ULCERO-GETANTE TIPO BORRMANN 2 NA PAREDE POSTERIOR DO ANTRO

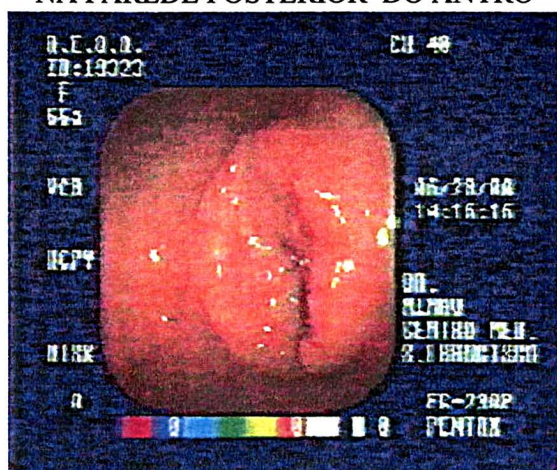


FIGURA 26 - VEGF: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 PERILESIONAL

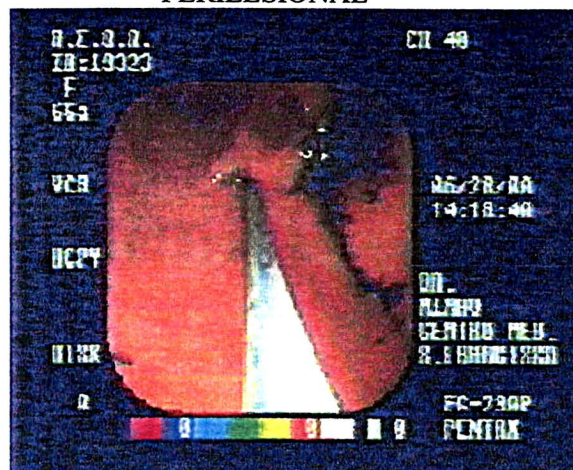


FIGURA 27 - VEGF: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 SEM EXTRAVASAMENTO

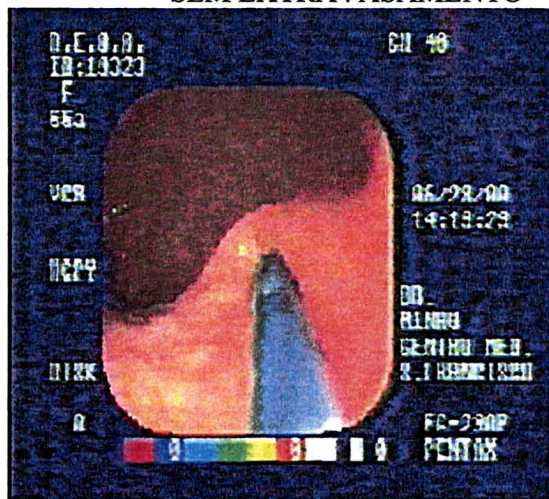
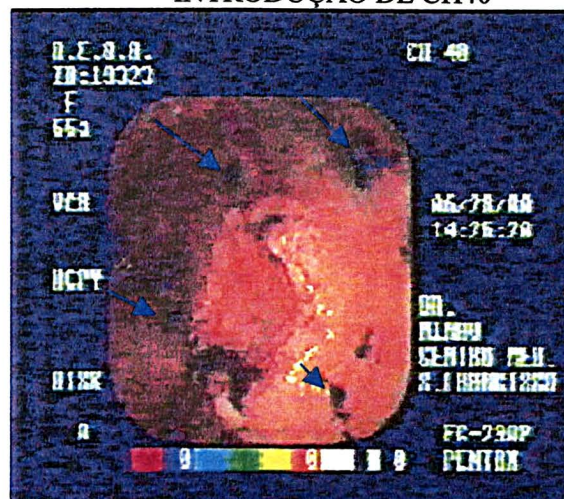


FIGURA 28 - VEGF: ASPECTO DA MUCOSA PERITUMORAL APÓS INTRODUÇÃO DE CH40



Na endoscopia gástrica observou-se nesta paciente (nº 7), uma lesão úlcerovegetante tipo Borrmann 2, nítida, de aproximadamente 3,0X2,7cm, na parede posterior antral justa incisura angular (A+PP), bordas elevadas, irregulares, sem pregas convergentes, tecido mucoso ao redor da lesão sem alterações evidenciáveis, de aspecto não infiltrativo e fundo

limpo (FIGURA 25). Na introdução endoscópica de CH40 na submucosa gástrica peritumoral, nota-se o cateter de polietileno agulhado na injeção do produto e extravasamento enegrecido da proximidade da borda proximal da lesão (FIGURA 26). Introdução sem extravasamento do CH40 (FIGURA 27). Aspecto da mucosa gástrica ao redor da lesão, com vários enegrecimentos, indicativos de locais das punções injetoras de CH40 (FIGURA 28).





## 4 RESULTADOS

### 4.1 FASE I, PESQUISA EXPERIMENTAL

#### 4.1.1 Em Cães

Na observação clínica de até 125 dias após a introdução de CH40, na camada submucosa gástrica dos referidos animais, não foi observada nenhuma alteração de conduta, nenhuma alteração do estado físico e nenhum foi ao óbito. Todos tiveram seu peso aumentado (TABELA 11), constatando-se a inocuidade do corante em experimentação nesse animal.

Verificou-se também, apesar da escassez dos linfonodos perigástricos nesses cães, a efetividade da coloração linfonodal pelo CH40 nas peças anatômicas gastroduodenais-epiplóicas ressecadas na eutanásia (FIGURAS 29, 30, 31, 32 e 33).

No exame histológico dos linfonodos perigástricos corados, observou-se pigmentação negra difusa documentada em fotomicrografia (FIGURAS 34 e 35).

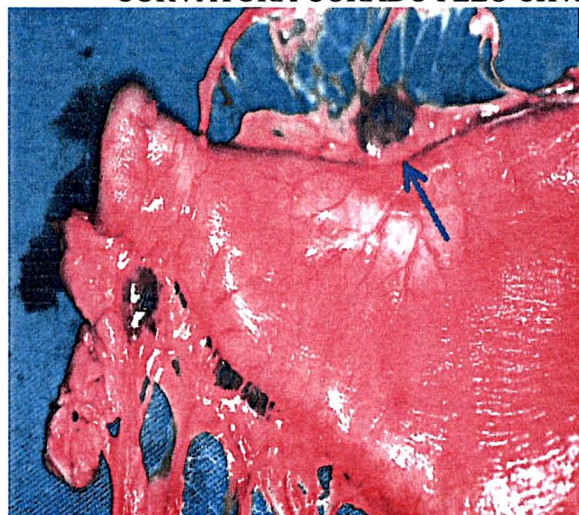
TABELA 11 - CÃES: PESOS NO INÍCIO DO PROCEDIMENTO E NA EUTANÁSIA

| Cães       | Pesos no início do procedimento | Pesos na eutanásia |
|------------|---------------------------------|--------------------|
| Nº 1       | 10,500kg                        | 11,200kg           |
| Nº 2       | 11,100kg                        | 11,600kg           |
| Nº 3       | 10,500kg                        | 11,200kg           |
| Peso médio | 10,700kg                        | 11,333kg           |

FIGURA 29 - LINFONODO PERIGÁSTRICO CORADO PELO CH40

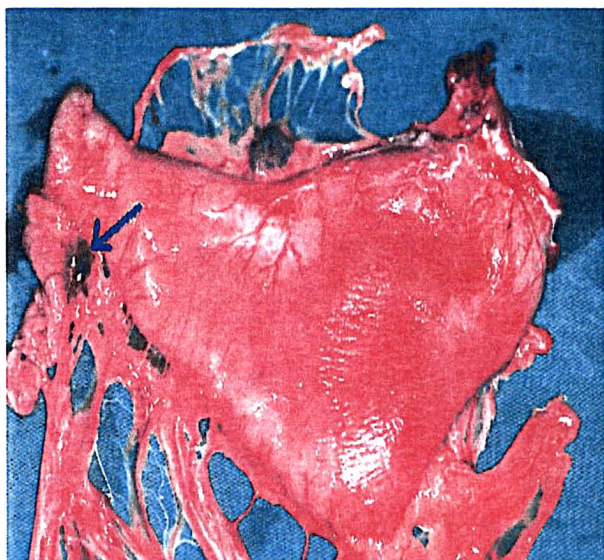


FIGURA 30 - LINFONODO DA PEQUENA CURVATURA CORADO PELO CH40

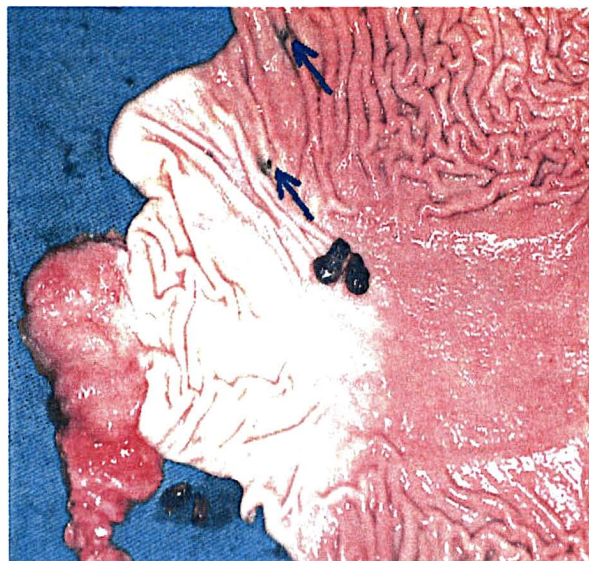




**FIGURA 31 - LINFONODO SUBPILÓRICO  
CORADO PELO CH40 INTRODUZIDO  
NA SUBMUCOSA**



**FIGURA 32 - ESTÔMAGO ABERTO.  
MUCOSA TINGIDA NOS LOCAIS  
DE INJEÇÃO DE CH40**

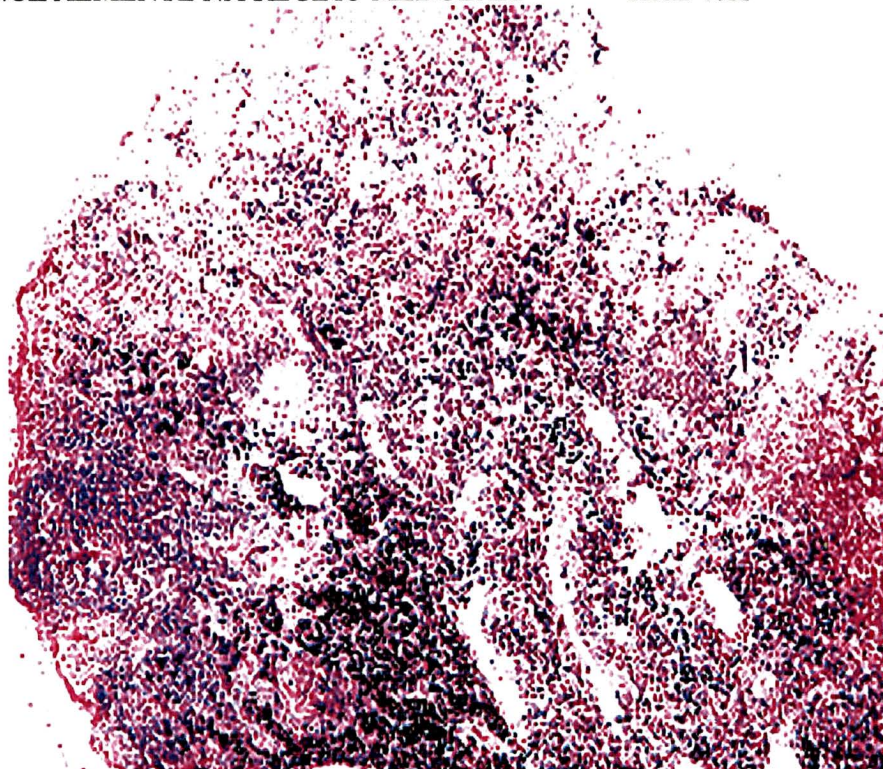


**FIGURA 33 - LINFONODOS PERIGÁSTRICOS DISSECADOS, CORADOS  
PELO CH40**

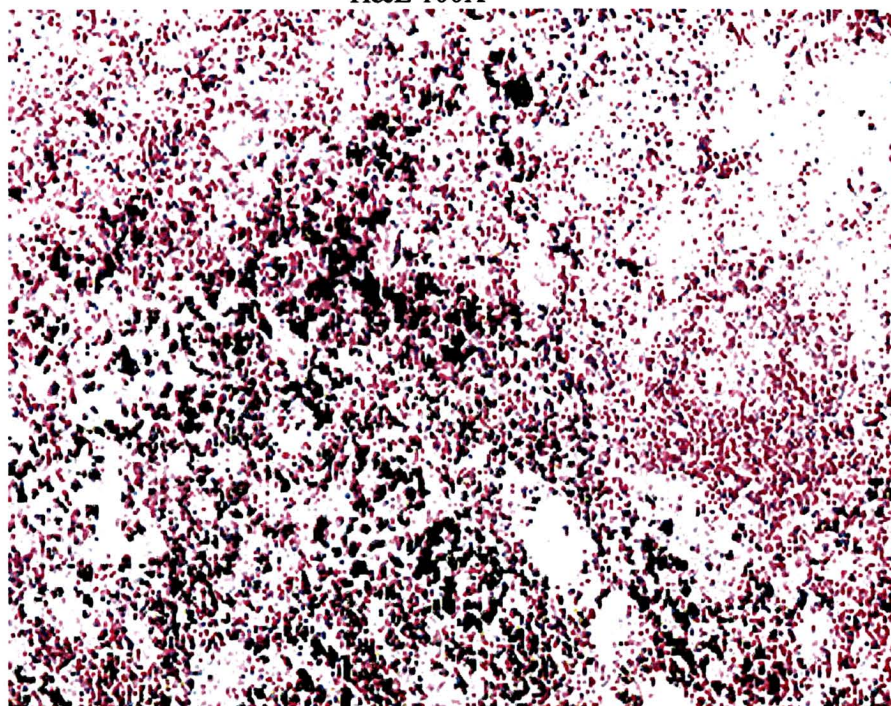




**FIGURA 34 - FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO DO CÃO, CORADO PELO CH40. VISTA PANORÂMICA, COM PIGMENTAÇÃO NEGRA GRANULAR DIFUSA, PRINCIPALMENTE NA REGIÃO MEDULAR. H&E 40X**



**FIGURA 35 - FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO DO CÃO, CORADO PELO CH40. PIGMENTO NEGRO DE CH40 NA REGIÃO CORTICAL E MEDULAR. H&E 100X**





#### 4.1.2 Em Coelhos

Na observação clínica de todos os coelhos até 105 dias após injeção subcutânea de CH40 na região inguinal isoladamente e simultaneamente com outros corantes já discriminados, não houve nenhum óbito nem foram observadas alterações físicas ou de conduta, senão aumento de peso na maioria absoluta (TABELA 120), até mesmo nos dois de controle. Constatou-se a inocuidade do CH40 nesses animais.

Não se verificou tingimento de nenhum linfonodo na região para-aórtica intra-abdominal em todos os coelhos, (FIGURAS 37, 39, 41 e 43), e sim forte coloração enegrecida subcutânea na região inguinal, local de introdução de CH40 (FIGURAS 36, 38, 40 e 42).

**TABELA 12 - COELHOS: PESOS NO INÍCIO DO PROCEDIMENTO E NA EUTANÁSIA**

| Coelhos    | Pesos no início do procedimento | Pesos na eutanásia |
|------------|---------------------------------|--------------------|
| Nº 01      | 1,800kg                         | 1,850kg            |
| Nº 02      | 2,200kg                         | 2,500kg            |
| Nº 03      | 2,000kg                         | 1,800kg            |
| Nº 04      | 2,100kg                         | 3,200kg            |
| Nº 05      | 2,450kg                         | 2,800kg            |
| Nº 06      | 2,100kg                         | 2,300kg            |
| Nº 07      | 2,200kg                         | 3,270kg            |
| Nº 08      | 2,500kg                         | 3,650kg            |
| Nº 09      | 2,250kg                         | 3,320kg            |
| Nº 10      | 2,500kg                         | 2,800kg            |
| Peso médio | 2,210kg                         | 2,749kg            |

#### Grupo A

**FIGURA 36 – IMPREGNAÇÃO INGUINAL BILATERAL PELO CH40**



**FIGURA 37 – REGIÃO PARA-AÓRTICA SEM COLORAÇÃO PELO CH40**



No grupo A, houve forte impregnação subcutânea por CH40 nas regiões inguinais, locais de injeção de CH40 (FIGURAS 36 e 38).



## Grupo B

FIGURA 38 - TECIDO SUBCUTÂNEO DA REGIÃO INGUINAL ESQUERDA CORADO

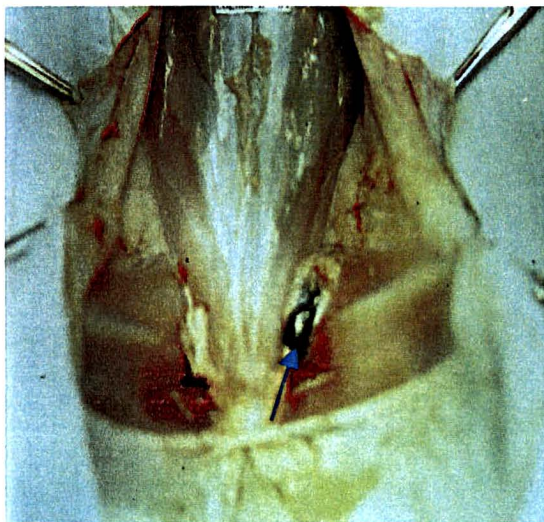
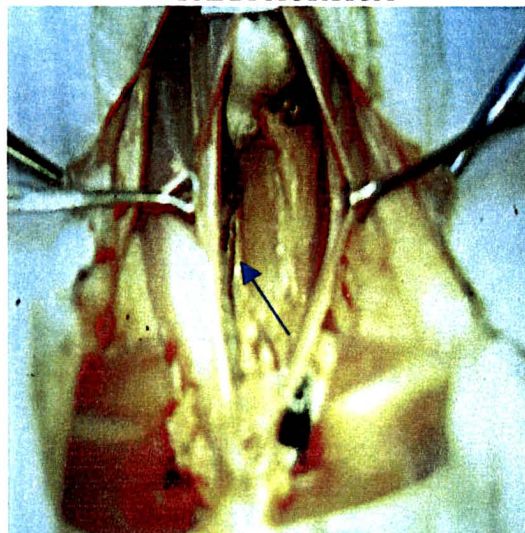


FIGURA 39 - ABDOME ABERTO, SEM COLORAÇÃO DA REGIÃO PARA-AÓRTICA



No grupo B, também houve forte impregnação do tecido celular subcutâneo na região inguinal esquerda, local da injeção de CH40. No local do azul de metileno, não houve coloração, no tempo decorrido desde o procedimento até a eutanásia (FIGURAS 38 e 39).

## Grupo C

FIGURA 40 - TECIDO SUBCUTÂNEO DA REGIÃO INGUINAL ESQUERDA CORADO

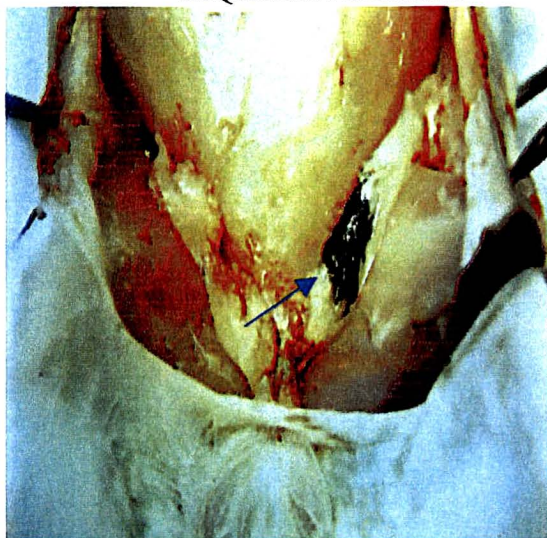
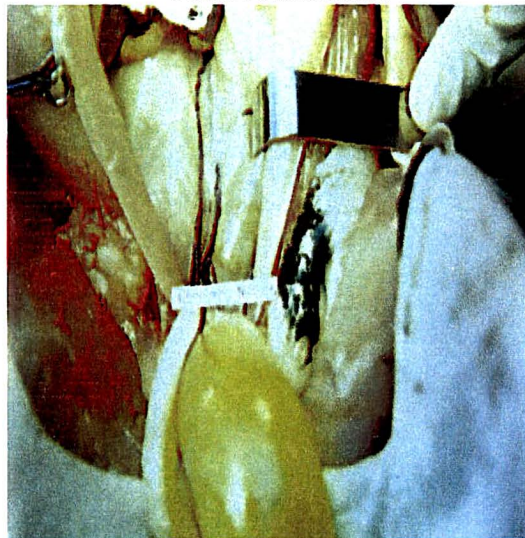


FIGURA 41 - ABDOME ABERTO, SEM COLORAÇÃO DA REGIÃO PARA-AÓRTICA

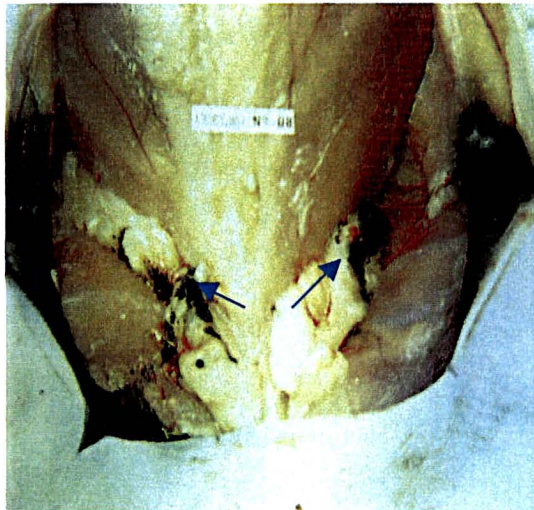


No grupo C, também houve tingimento pelo CH40. O índigo carmim não corou o tecido celular subcutâneo na região injetada, após o tempo decorrido do procedimento até a eutanásia (FIGURAS 40 e 41).

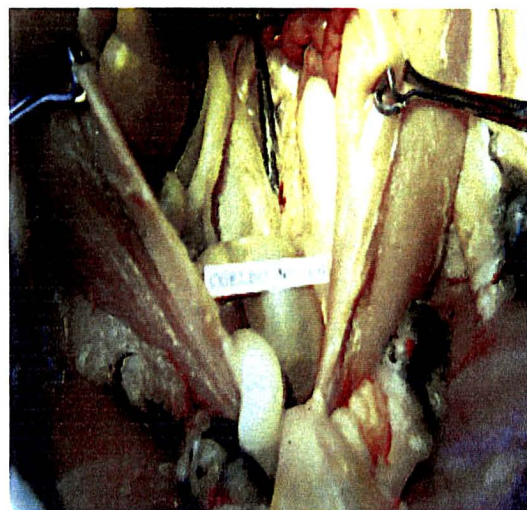


### Grupo D

**FIGURA 42 - TECIDO SUBCUTÂNEO DA REGIÃO INGUINAL BILATERAL CORADO**



**FIGURA 43 - ABDOME ABERTO, SEM COLORAÇÃO DA REGIÃO PARA-AÓRTICA**



No grupo D, tanto CH40 como tinta nanquim mantiveram corado de negro o tecido celular subcutâneo das regiões inguinais esquerda e direita, locais de injeção subcutânea dos referidos corantes (FIGURAS 42 e 43).

#### 4.1.3 Em Ratos

Na observação clínica de todos os ratos, até 112 dias após injeção subcutânea de CH40 na região inguinal isolado e simultaneamente com outros corantes já referidos, não houve nenhum óbito nem foram observadas alterações de conduta ou físicas, senão aumento de peso na maioria absoluta no dia da eutanásia, constatando-se assim a inocuidade do produto de experimentação, nesse tipo de animal, e também quando em uso concomitante com azul de metileno, índigo carmim e tinta nanquim.

Houve forte coloração enegrecida de tingimento subcutâneo na região inguinal esquerda, local de introdução de CH40 (FIGURAS 44, 46, 48 e 50), com exame histológico do tecido constatou-se densa pigmentação negra de carbono ativado, documentada por fotomicrografia (FIGURA 52).

Importa salientar que todos os 20 ratos tiveram linfonodos intra-abdominais, da região para-aórtica fortemente enegrecidos (FIGURAS 45, 47, 49 e 51), com comprovação histológica (FIGURA 53).

TABELA 13 - RATOS: PESOS NO INÍCIO DO PROCEDIMENTO E NA EUTANÁSIA

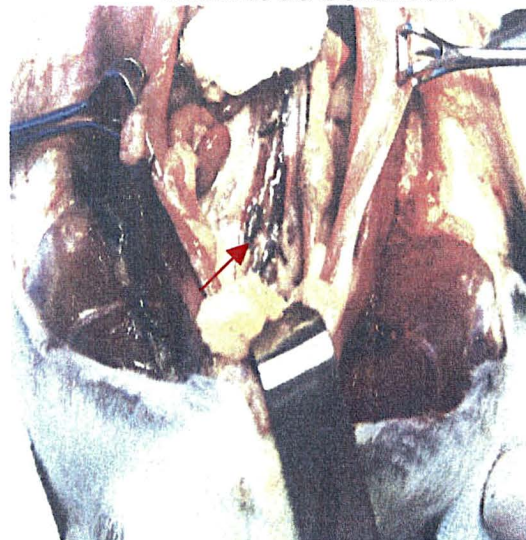
| Ratos      | Pesos no início do procedimento | Pesos na eutanásia |
|------------|---------------------------------|--------------------|
| Nº 01      | 305gr                           | 320gr              |
| Nº 02      | 300gr                           | 305gr              |
| Nº 03      | 305gr                           | 315gr              |
| Nº 04      | 310gr                           | 315gr              |
| Nº 05      | 305gr                           | 305gr              |
| Nº 06      | 350gr                           | 370gr              |
| Nº 07      | 400gr                           | 405gr              |
| Nº 08      | 310gr                           | 305gr              |
| Nº 09      | 365gr                           | 390gr              |
| Nº 10      | 355gr                           | 355gr              |
| Nº 11      | 340gr                           | 370gr              |
| Nº 12      | 350gr                           | 425gr              |
| Nº 13      | 350gr                           | 350gr              |
| Nº 14      | 375gr                           | 385gr              |
| Nº 15      | 320gr                           | 315gr              |
| Nº 16      | 310gr                           | 325gr              |
| Nº 17      | 300gr                           | 310gr              |
| Nº 18      | 315gr                           | 320gr              |
| Nº 19      | 310gr                           | 315gr              |
| Nº 20      | 320gr                           | 335gr              |
| Peso médio | 329,75gr                        | 341,75gr           |

## Grupo A

FIGURA 44 - TECIDO SUBCUTÂNEO INGUINAL BILATERAL CORADO PELO CH40



FIGURA 45 - ABDOME ABERTO COM LINFONODOS PARA-AÓRTICOS CORADOS



Nos ratos do grupo A, o tecido celular subcutâneo da região inguinal bilateral, local das injeções de CH40, estava fortemente enegrecido (FIGURA 44). Vários linfonodos da região para-aórtica também estavam corados (FIGURA 44).



## Grupo B

FIGURA 46 - TECIDO SUBCUTÂNEO INGUINAL ESQUERDO CORADO

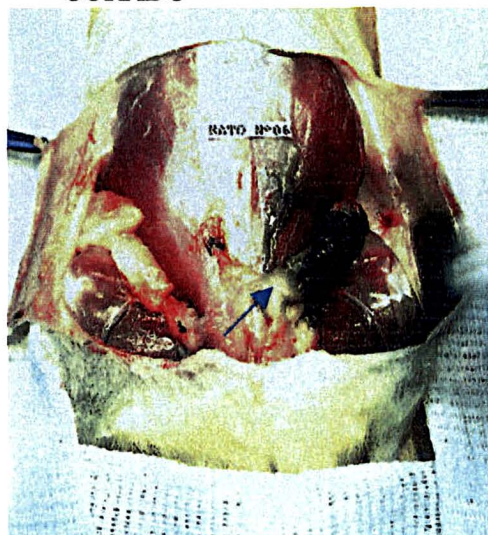
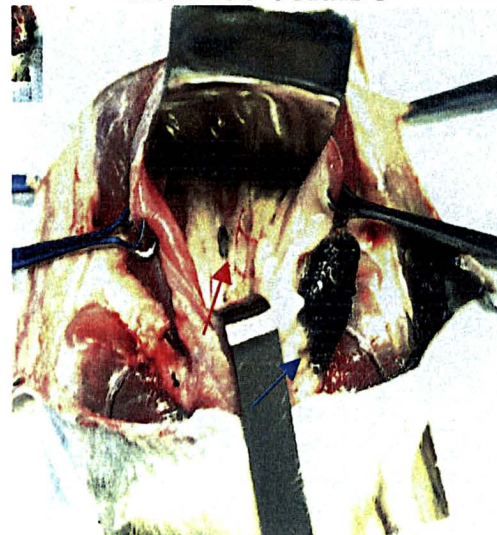


FIGURA 47 - ABDOME ABERTO COM LINFONODO PARA-AÓRTICO CORADO



Nos ratos do grupo B, também foi constatado em todos o tingimento subcutâneo pelo CH40 e não pelo azul de metileno (FIGURA 46). Todos tiveram os linfonodos para-aórticos corados (FIGURA 47).

## Grupo C

FIGURA 48 - TECIDO SUBCUTÂNEO INGUINAL ESQUERDO CORADO PELO CH40

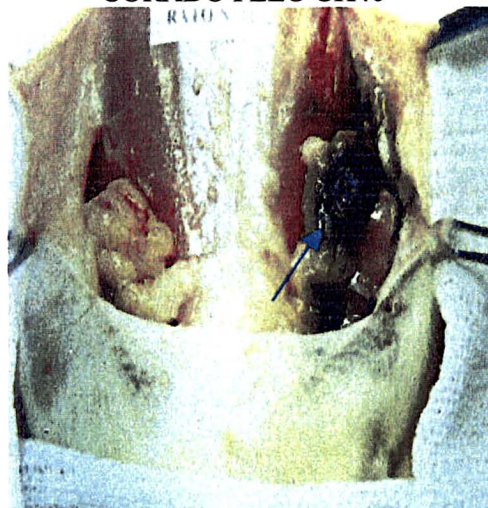
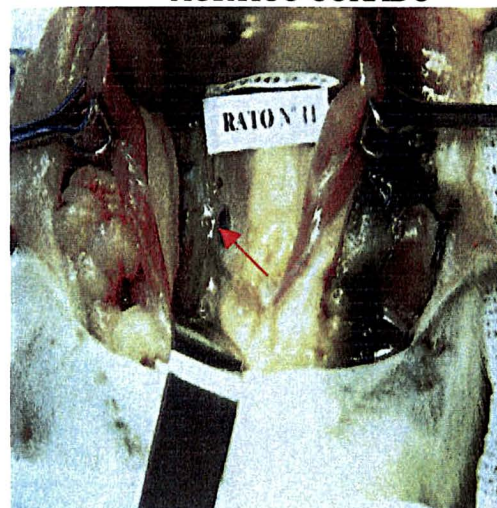


FIGURA 49 - ABDOME ABERTO COM LINFONODO PARA-AÓRTICO CORADO

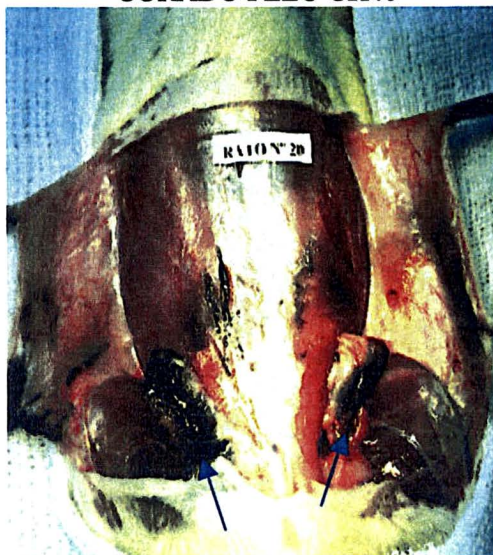


Todos os ratos do grupo C tiveram tingimento do tecido celular pelo CH40 e não pelo índigo carmim (FIGURA 48). Os linfonodos para-aórticos também estavam corados (FIGURA 49).

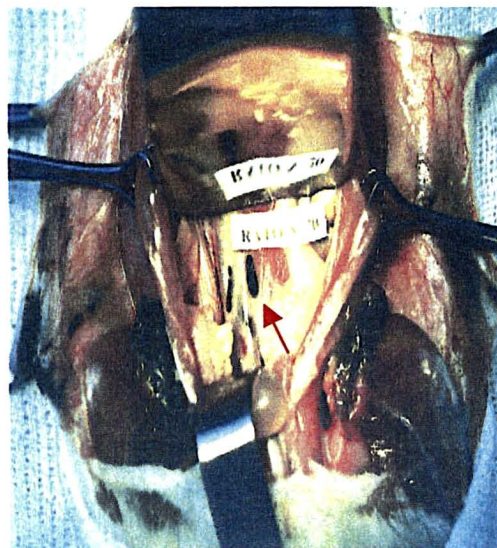


## Grupo D

**FIGURA 50 - TECIDO SUBCUTÂNEO INGUINAL BILATERAL CORADO PELO CH40**



**FIGURA 51 - ABDOME ABERTO COM LINFONODOS PARA-AÓRTICOS CORADOS**



Nos ratos do grupo D, tanto CH40 como tinta nanquim tingiram o tecido subcutâneo, tornando-o intensamente enegrecido (FIGURA 50).

Todos tiveram coloração linfonodal para-aórtico (FIGURA 51).

No exame histológico observaram-se pigmentações negras de CH40 tanto no tecido celular subcutâneo da região inguinal do rato como dos linfonodos para-aórticos corados (FIGURAS 52 e 53).

**FIGURA 52 - FOTOMICROGRAFIA DO TECIDO CELULAR SUBCUTÂNEO DA REGIÃO INGUINAL DO RATO, COM Densa pigmentação negra de CH40. H&E 40X**

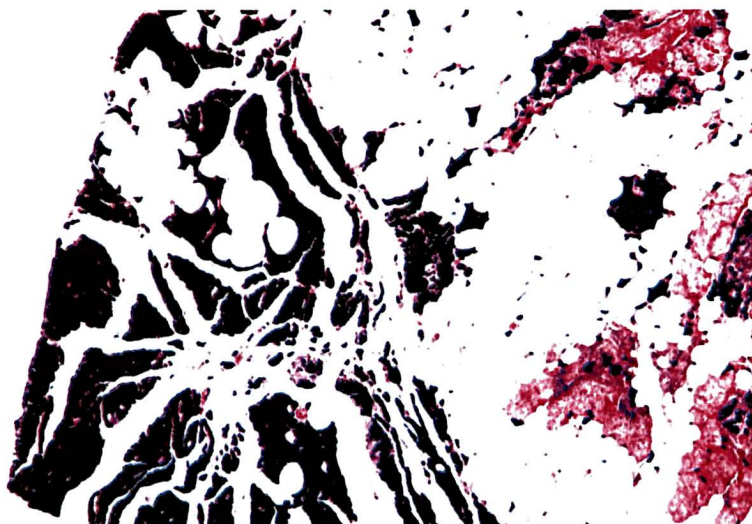
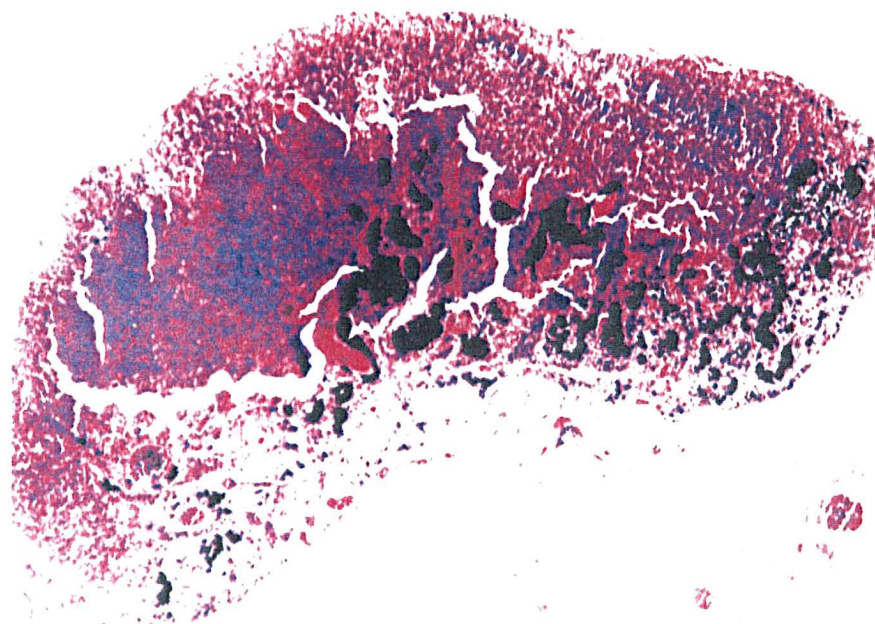


FIGURA 53 - FOTOMICROGRAFIA DO LINFONODO PARA-AÓRTICO DO RATO, CORADO E COM PIGMENTAÇÃO NEGRA DE CH40. H&E 40X



#### 4.1.4 Síntese de Resultados da Fase I, Pesquisa Experimental

- Nenhum dos animais de pesquisa experimental adoeceu ou faleceu durante as observações.
- Todos os cães tiveram os linfonodos perigástricos corados.
- Todos os coelhos e ratos tiveram o tecido celular subcutâneo da região inguinal onde foi injetado CH40, intensamente corado de preto.
- Todos os ratos tiveram linfonodos da região para-aórtica corados pelo CH40 injetado na região subcutânea inguinal.

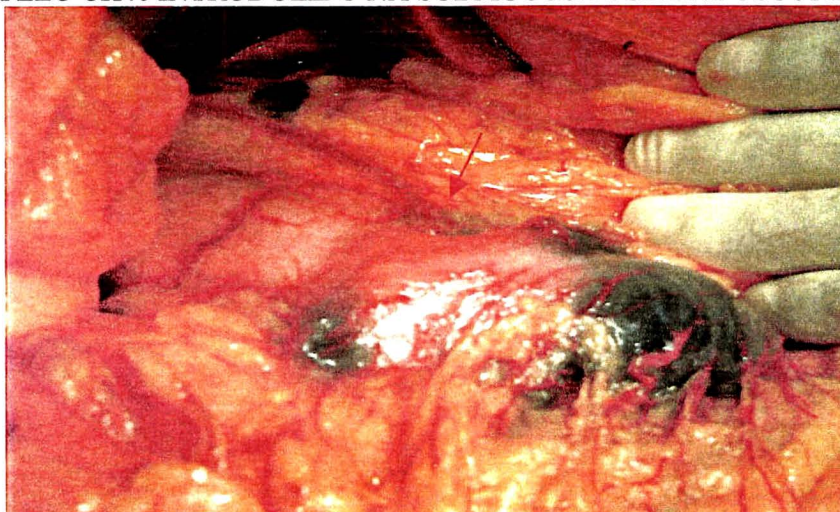


## 4.2 FASE II, PESQUISA CLÍNICA

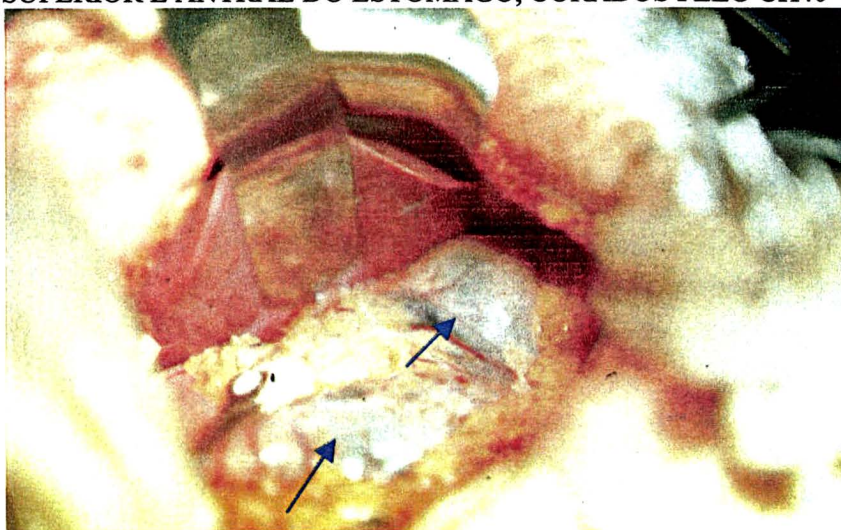
### 4.2.1 Linfonodos Perigástricos Corados pelo CH40, Detectados no Momento das Operações de Câncer do Estômago

Depois de 3 a 7 dias da introdução endoscópica de CH40, na submucosa peritumoral gástrica, realizou-se o tratamento cirúrgico do câncer gástrico, com linfadenectomias regradas sensibilizadas e dirigidas pelo enegrecimento dos linfonodos de diversos grupos pertencentes às cadeias perigástricas. Com exceção do paciente com linite plástica, todos apresentaram coloração subserosa observável nas operações (FIGURAS 54 e 55).

**FIGURA 54 - EXPOSIÇÃO DA SEROSA GÁSTRICA. COLORAÇÃO SUBSEROSO PELO CH40 INTRODUZIDO NA SUBMUCOSA POR ENDOSCOPIA**



**FIGURA 55 - AFASTAMENTO HEPÁTICO, EXPONDO-SE A PAREDE ÁNTERO-SUPERIOR E ANTRAL DO ESTÔMAGO, CORADOS PELO CH40**





Nas operações de 10 pacientes portadores de câncer gástrico foram detectados linfonodos perigástricos corados pelo CH40, injetado na submucosa gástrica peritumoral via endoscópica (FIGURAS 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 e 65).

FIGURA 56 - LINFONODOS DO GRUPO 6, CORADOS PELO CH40

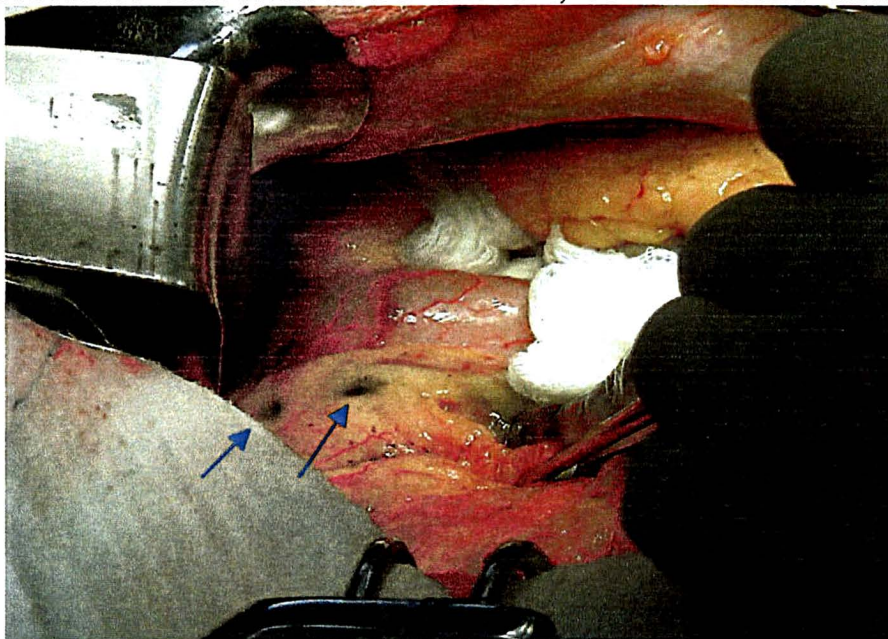


FIGURA 57 - LINFONODOS DOS GRUPOS 3 E 7 CORADOS PELO CH40

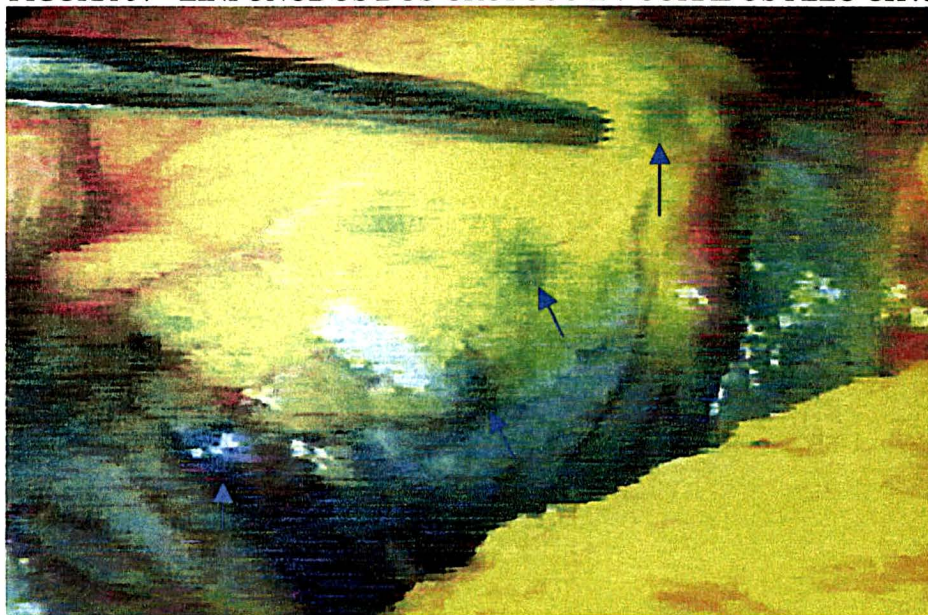




FIGURA 58 - LINFONODOS DOS GRUPOS 5 E 3 CORADOS PELO CH40

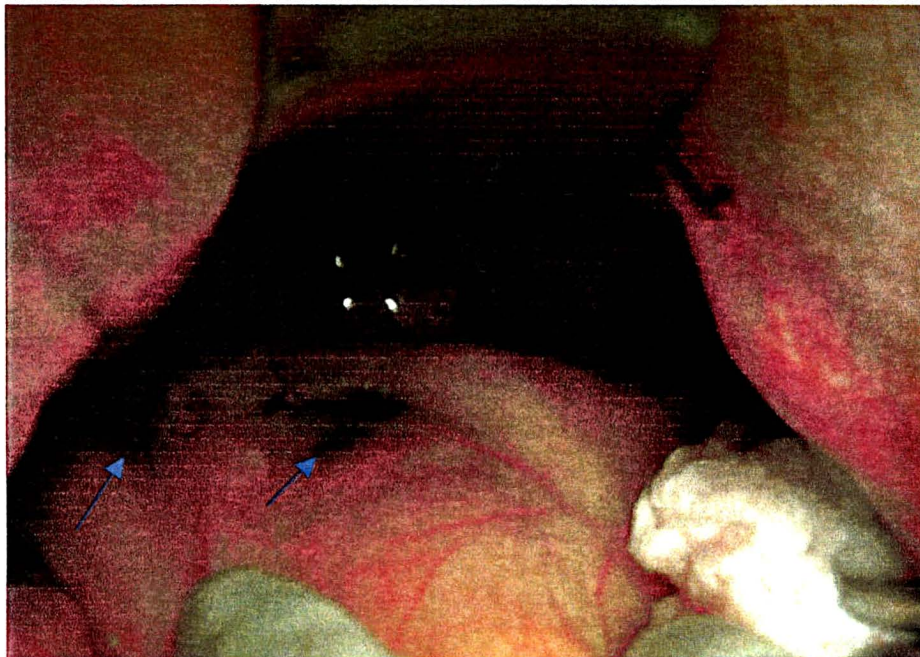


FIGURA 59 - LINFONODOS DO GRUPO 6 CORADOS PELO CH40

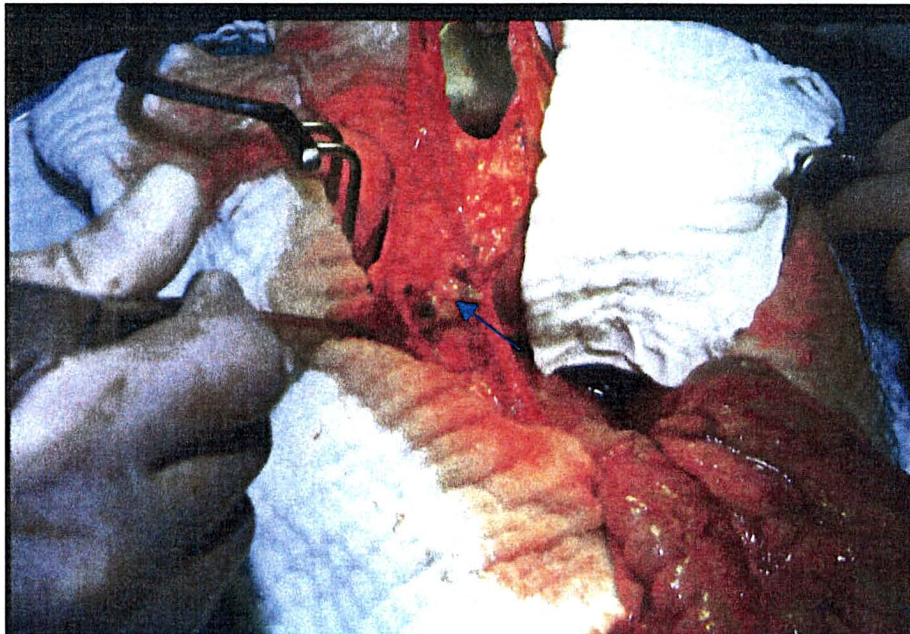




FIGURA 60 - LINFONODO DO GRUPO 7 CORADO PELO CH40

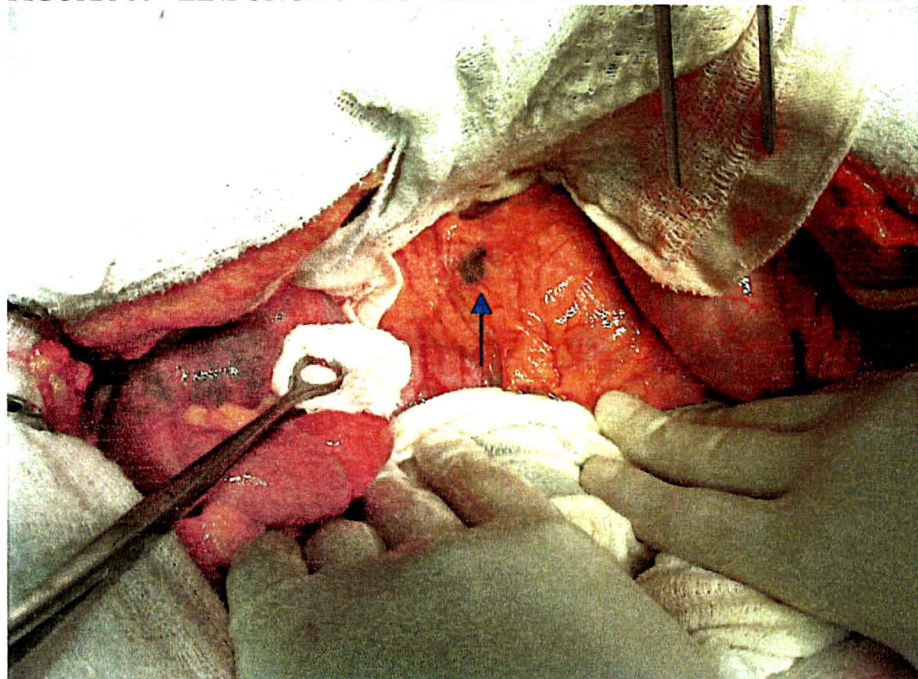


FIGURA 61 - LINFONODOS DOS GRUPOS 3 E 7 CORADOS PELO CH40

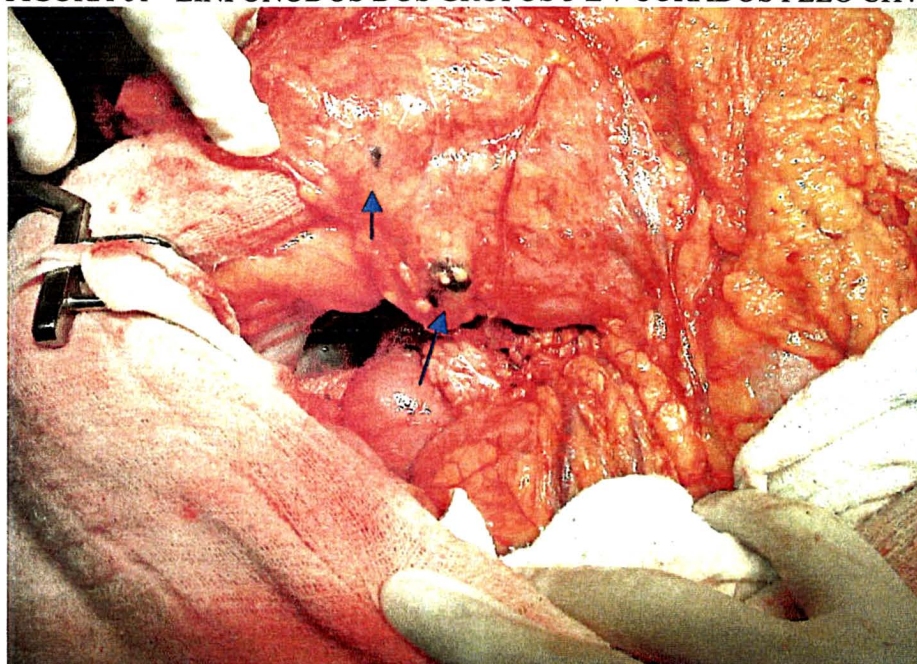




FIGURA 62 - LINFONODOS DO GRUPO 8a CORADOS PELO CH40

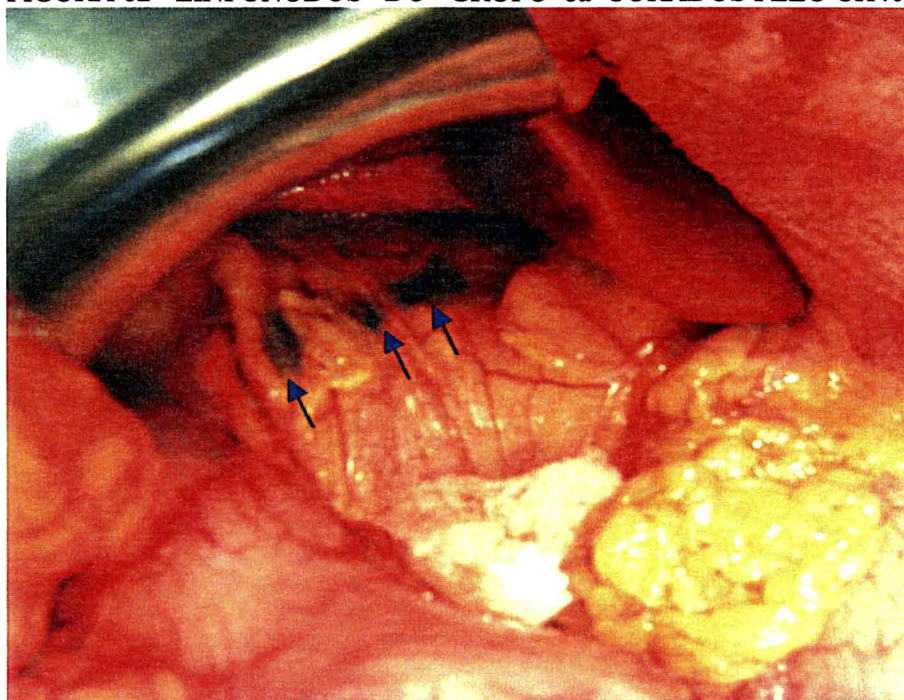


FIGURA 63 - LINFONODOS DO GRUPO 13 CORADOS PELO CH40

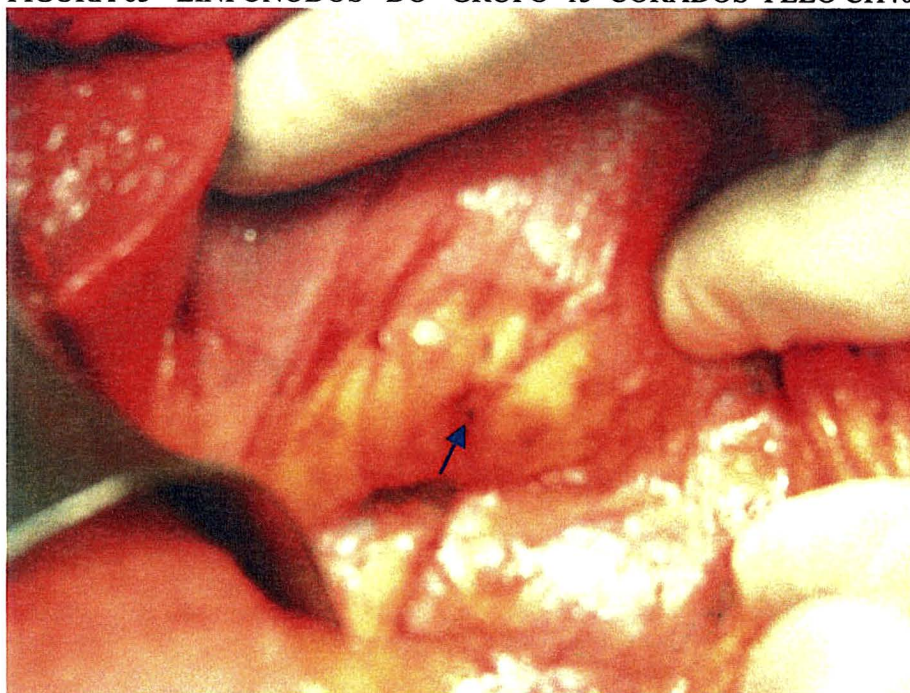




FIGURA 64 - LINFONODOS DO GRUPO 16 b1 E b2 CORADOS PELO CH40

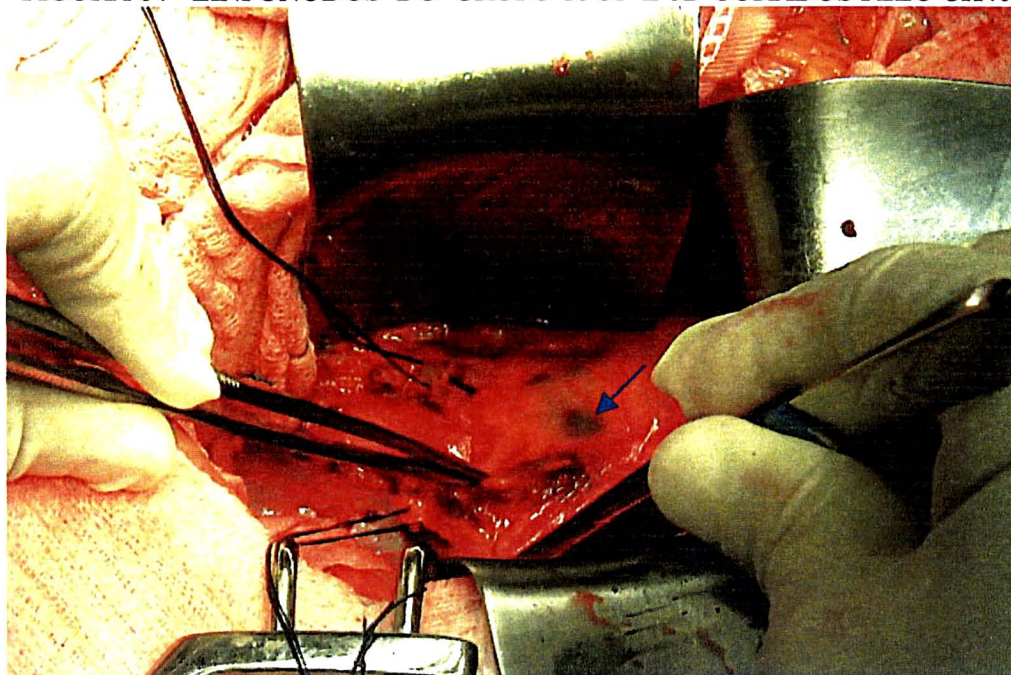
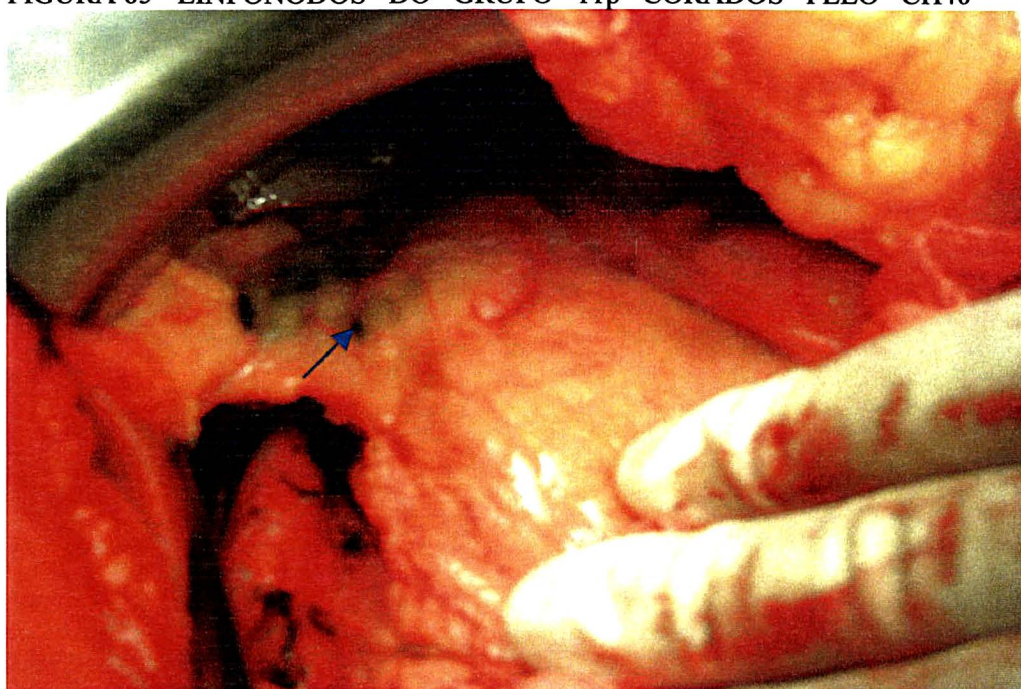
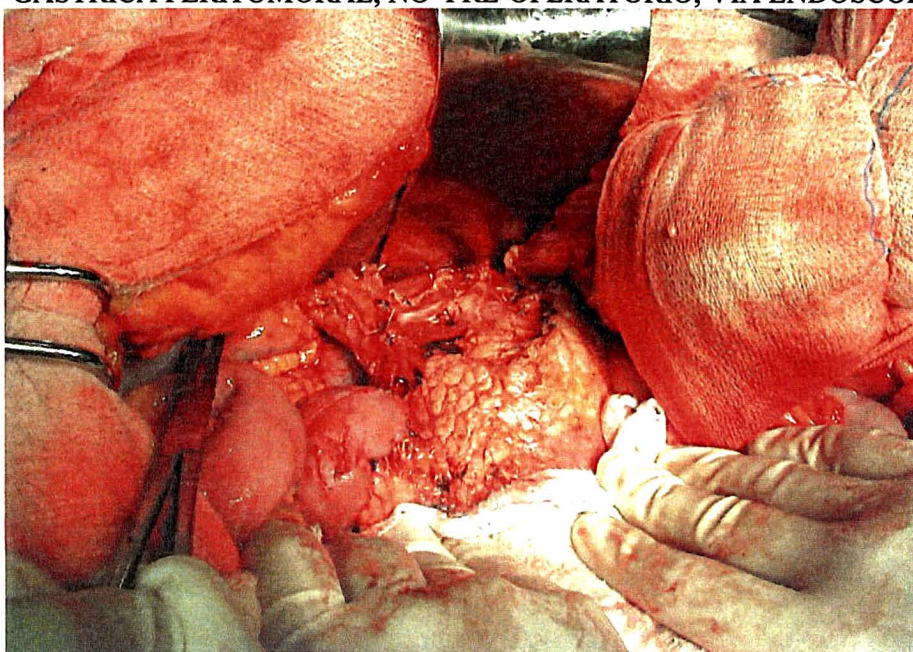


FIGURA 65 - LINFONODOS DO GRUPO 11p CORADOS PELO CH40





**FIGURA 66 - LEITO CIRÚRGICO APÓS LINFADENECTOMIA DIRIGIDA PELA COLORAÇÃO DOS GRUPOS LINFONODAIS PELO CH40, INJETADO NA SUBMUCOSA GÁSTRICA PERITUMORAL, NO PRÉ-OPERATÓRIO, VIA ENDOSCÓPICA**



**FIGURA 67 - LEITO CIRÚRGICO APÓS RESSECÇÃO DO GRUPO LINFONODAL 16b1 E b2**





FIGURA 68 - SEPARAÇÃO DE LINFONODOS PERIGÁSTRICOS EM GRUPOS PERTENCENTES, AINDA NO CENTRO CIRÚRGICO

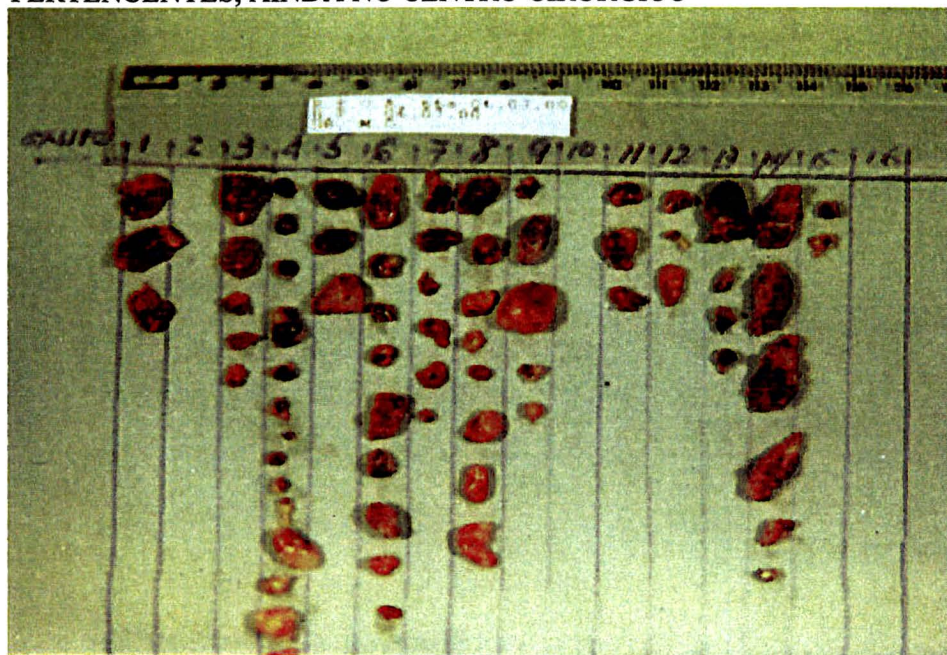
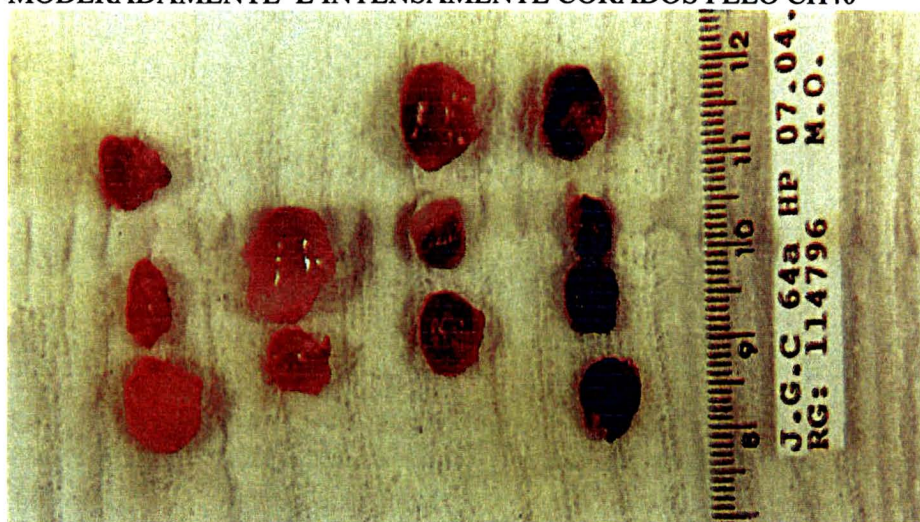


FIGURA 69 - EXEMPLO DE LINFONODOS NÃO CORADOS, LEVEMENTE, MODERADAMENTE E INTENSAMENTE CORADOS PELO CH40



Encaminhamento do produto cirúrgico ao laboratório de anatomia patológica, com linfonodos separados em grupos (FIGURA 68).

Os pacientes em pesquisa clínica da fase II, operados após linfadenocromatografia endoscópica com CH40, introduzido na submucosa peritumoral gástrica no pré-operatório,

tiveram suas peças operatórias dissecadas, e os linfonodos separados em grupos e contados em corados e não corados, independentemente da sua intensidade de tingimento e encaminhados ao exame anatomopatológico para diagnóstico definitivo, pesquisa de metástases e estadiamento definitivo.

Todo o produto da operação foi dissecado a fresco ainda no centro cirúrgico, pelo próprio cirurgião, e documentado fotograficamente.

Observou-se que a intensidade da coloração dos linfonodos pode ser leve, moderada e intensa (FIGURA 69).



## 4.2.2 Peças Operatórias e Linfonodos Ressecados nas Operações de Câncer do Estômago

### CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO

FIGURA 70 - VEGF: LESÃO DEPRIMIDA EXTENSA E ULCERAÇÃO NA PEQUENA CURVATURA GÁSTRICA ALTA

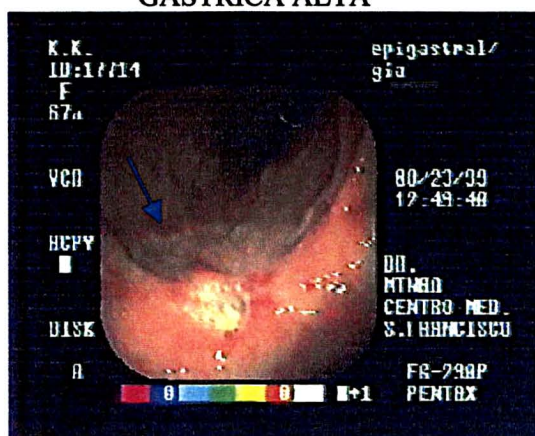


FIGURA 71 - VEGF: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA SUBMUCOSA GÁSTRICA PERILESIONAL

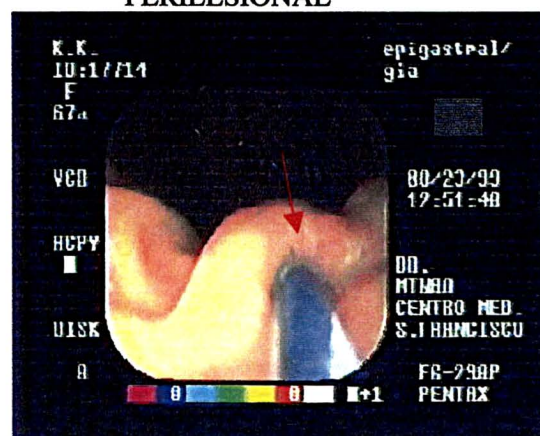


FIGURA 72 - PEÇA OPERATÓRIA DE GASTRECTOMIA TOTAL À D3, COM COLORAÇÃO DA SEROSA GÁSTRICA

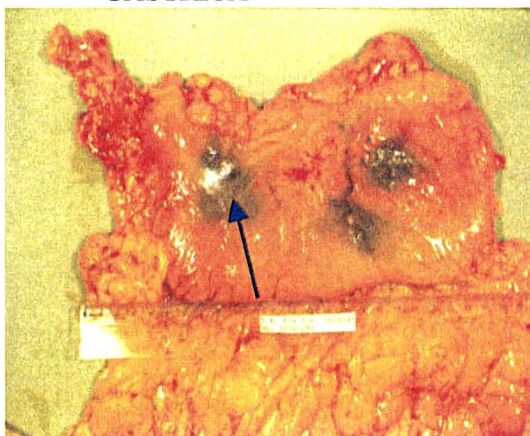
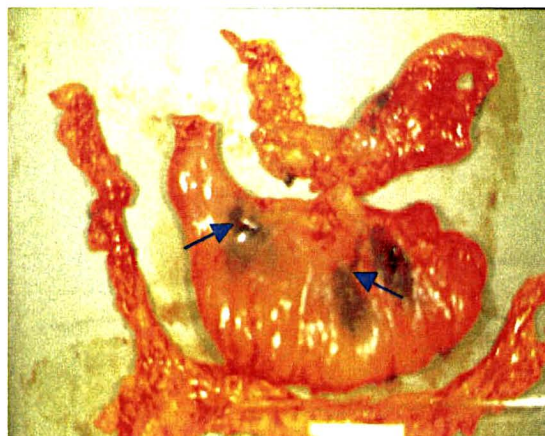
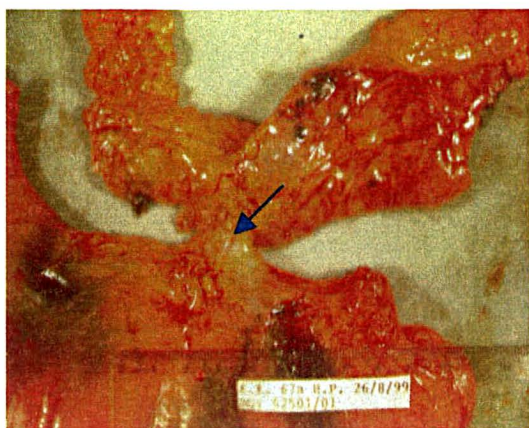


FIGURA 73 - DISSECÇÃO DO GRANDE E DO PEQUENO OMENTO. SEROSA CORADA PELO CH40

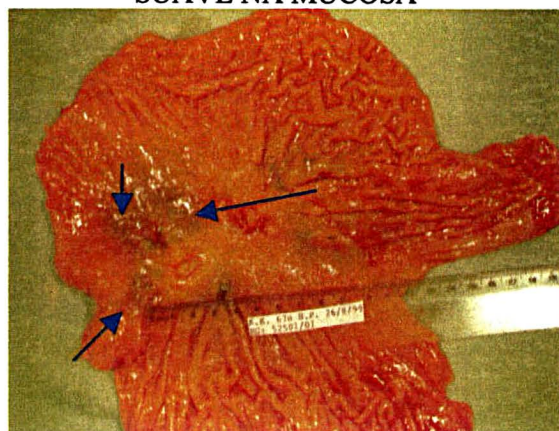




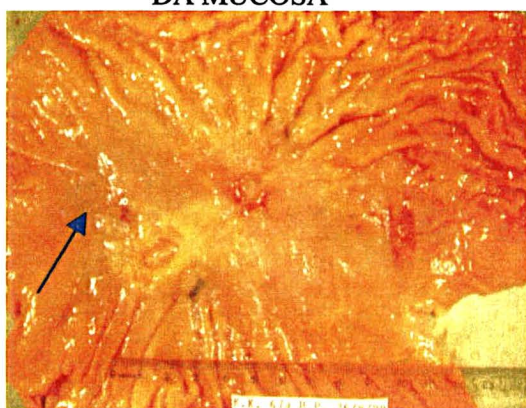
**FIGURA 74 - INFILTRAÇÃO DA LESÃO  
AO PEQUENO OMENTO  
E COLORAÇÃO DA SEROSA**



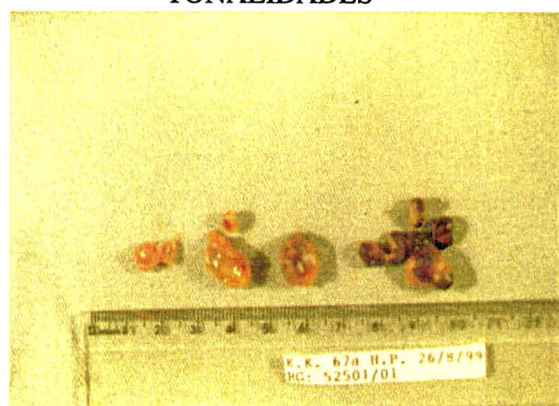
**FIGURA 75 - ESTÔMAGO ABERTO PELA  
GRANDE CURVATURA  
GÁSTRICA COM COLORAÇÃO  
SUAVE NA MUCOSA**



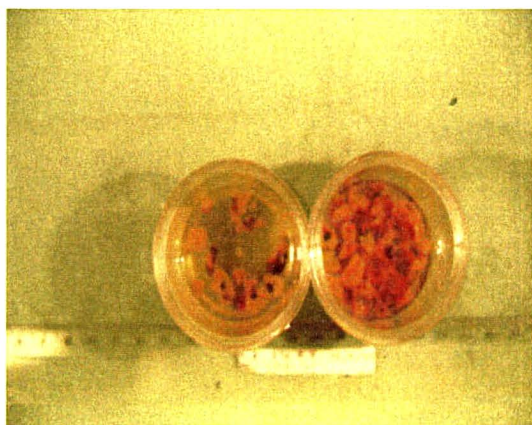
**FIGURA 76 - LESÃO NEOPLÁSICA  
COM COLORAÇÃO TÊNUE  
DA MUCOSA**



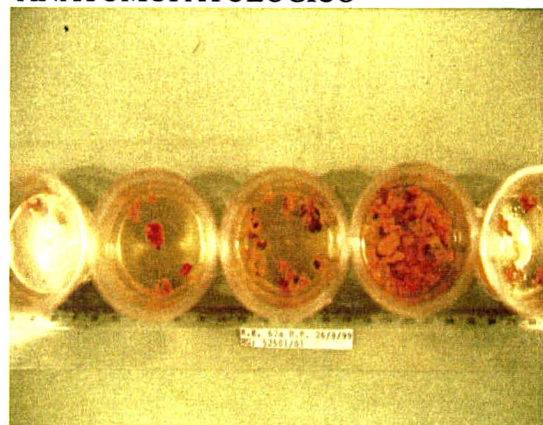
**FIGURA 77 - LINFONODOS RESSECADOS,  
CORADOS EM DIFERENTES  
TONALIDADES**



**FIGURA 78 - LINFONODOS SEPARADOS  
EM RECIPIENTES  
APROPRIADOS**



**FIGURA 79 - LINFONODOS SEPARADOS  
EM GRUPOS PERTENCENTES  
PARA ENCAMINHAMENTO AO EXAME  
ANATOMOPATOLÓGICO**



Esta paciente (nº 2), de pesquisa clínica fase II foi operada de uma lesão neoplásica diagnosticada na endoscopia (FIGURA 70), introduzido CH40 pré-operatório, na submucosa gástrica peritumoral (FIGURA 71), com gastrectomia à D3 (FIGURA 72), e linfadenectomia até a cadeia 3, sendo os linfonodos separados em grupos, contados em número total (53) e separados em corados (44) e não corados (9), encaminhando-se ao exame histológico (FIGURA 78 e 79), para detecção de metástases para estadiamento definitivo.

(53) - refere-se ao número de linfonodos ressecados

(44) - refere-se ao número de linfonodos tingidos

(9) - refere-se ao número de linfonodos não tingidos.



## CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO TIPO LINITE

FIGURA 80 - VEGF: MOSTRANDO ALTERAÇÃO DA MUCOSA E FALTA DE EXPANSIBILIDADE NO CORPO DO ÓRGÃO

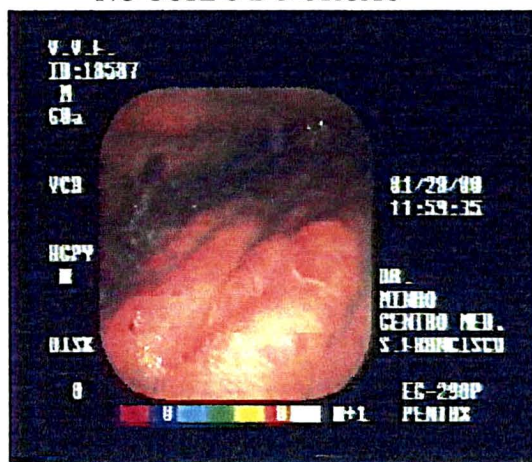


FIGURA 81 - VEGF: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA SUBMUCOSA GÁSTRICA

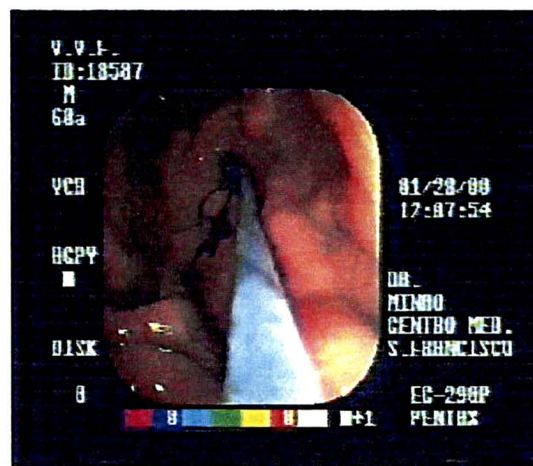


FIGURA 82 - PEÇA OPERATÓRIA DE GASTRECTOMIA TOTAL À D2 E ESPLENECTOMIA

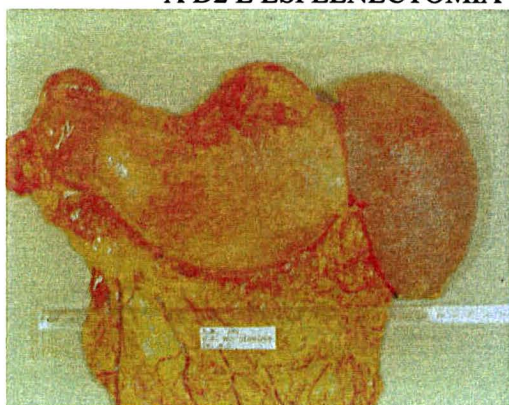


FIGURA 83 - PAREDE POSTERIOR GÁSTRICA

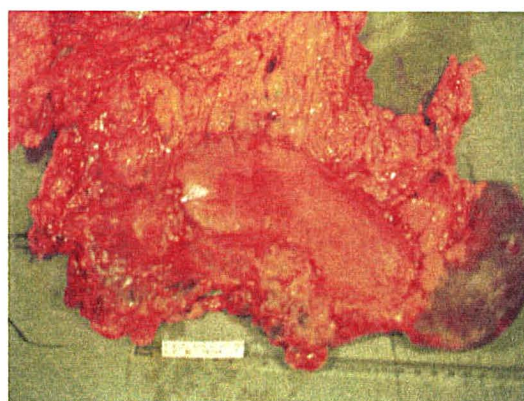
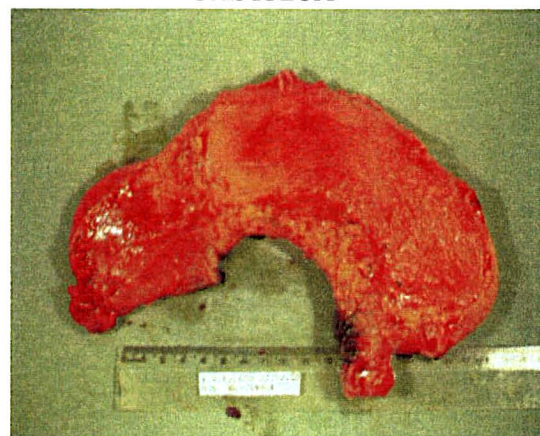


FIGURA 84 - ESTÔMAGO APÓS DISSECÇÃO: PAREDE ANTERIOR

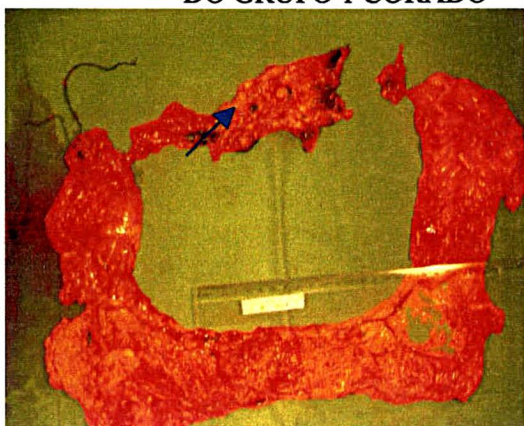


FIGURA 85 - PAREDE POSTERIOR GÁSTRICA

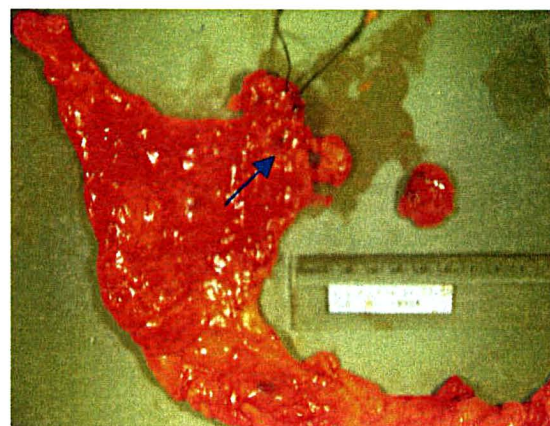




**FIGURA 86 - GRANDE E PEQUENO OMENTO. LINFONODOS DO GRUPO 1 CORADO**



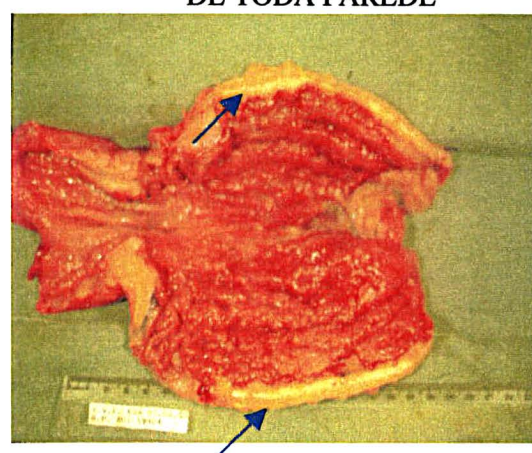
**FIGURA 87 - LINFONODOS DO GRUPO 6 LEVEMENTE CORADOS**



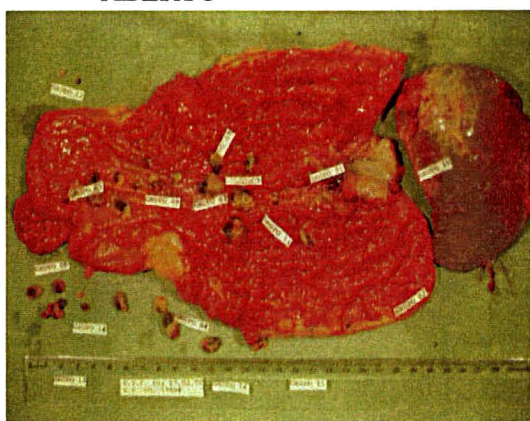
**FIGURA 88 - LINFONODOS DO GRUPO 4d CORADOS**



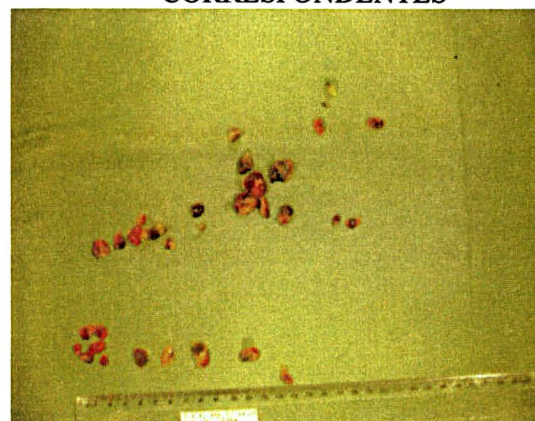
**FIGURA 89 - ESTÔMAGO ABERTO MOSTRANDO INFILTRAÇÃO DE TODA PAREDE**



**FIGURA 90 - DISTRIBUIÇÃO DE LINFONODOS DISSECADOS E DISTRIBUÍDOS NO ESTÔMAGO ABERTO**



**FIGURA 91- DISTRIBUIÇÃO ESQUEMÁTICA DE LINFONODOS DISSECADOS EM GRUPOS CORRESPONDENTES**



Este paciente (nº 4), de pesquisa clínica fase II, com diagnóstico endoscópico de neoplasia gástrica difusa tipo linite plástica (FIGURA 80), foi no pré-operatório introduzido CH40 via endoscópica, na submucosa gástrica da parede posterior do corpo (FIGURA 81), e operado por gastrectomia total à D2, com esplenectomia (FIGURA 82).

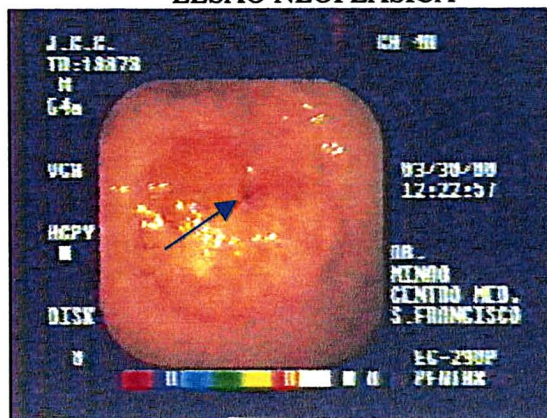
A peça operatória foi dissecada e documentada nas faces anterior e posterior gástrica examinando-se as serosas devido à possibilidade de infiltração neoplásica e do tingimento pelo corante CH40; o grande e pequeno omento foram dissecados na identificação de linfonodos corados (FIGURAS 83, 84, 85, 86, 87 e 88), estômago aberto para confirmação da infiltração difusa em toda a extensão gástrica (FIGURA 89 e 90).

Os linfonodos dissecados e contados (46), corados (30) e não corados (16), foram distribuídos esquematicamente na região perigástrica em grupos correspondentes para documentação (FIGURA 91) e em seguida encaminhados ao exame anatomopatológico, para detecção de metástases. Importa observar-se a serosa sem tingimento nesse caso de linite plástica, o que não foi o habitual.

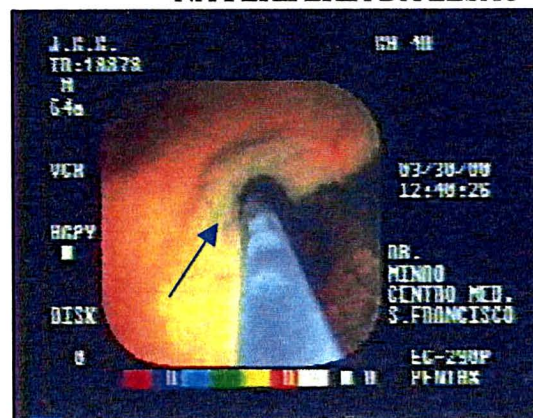


## CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO

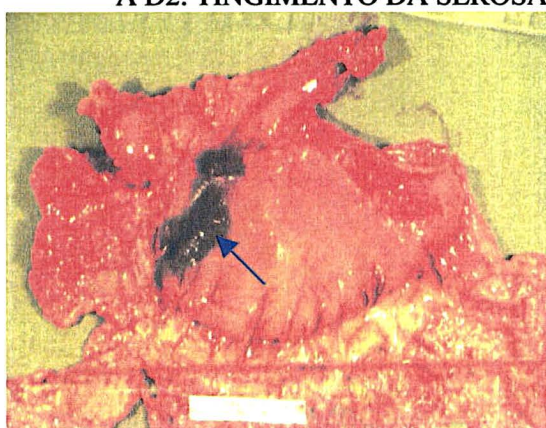
**FIGURA 92 - VEGG: SÍNDROME DE ESTENOSE PILÓRICA POR LESÃO NEOPLÁSICA**



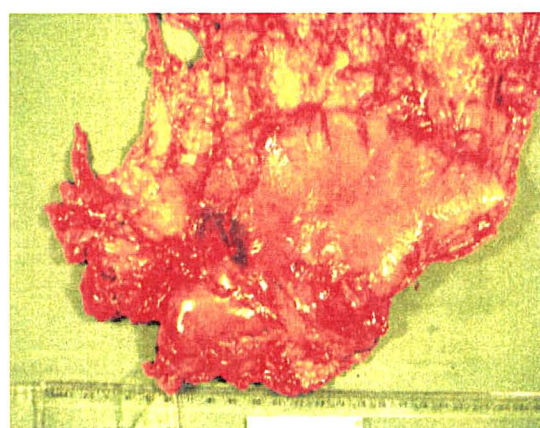
**FIGURA 93 - VEGG: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA PERIFERIA DA LESÃO**



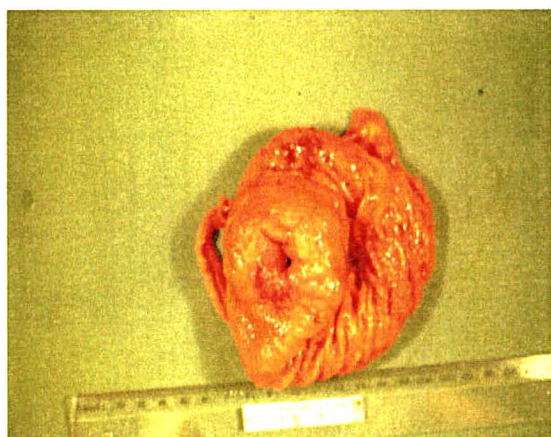
**FIGURA 94 - PEÇA OPERATÓRIA DE GASTRECTOMIA SUBTOTAL À D2. TINGIMENTO DA SEROSA**



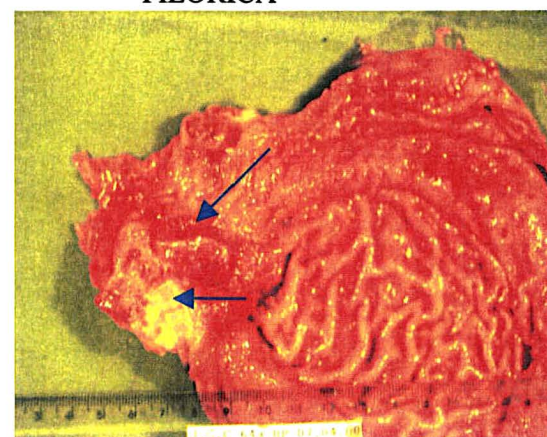
**FIGURA 95 - EXAME DA PAREDE POSTERIOR GÁSTRICA**



**FIGURA 96 - ESTÔMAGO EVERTIDO MOSTRANDO A ESTENOSE PILÓRICA**

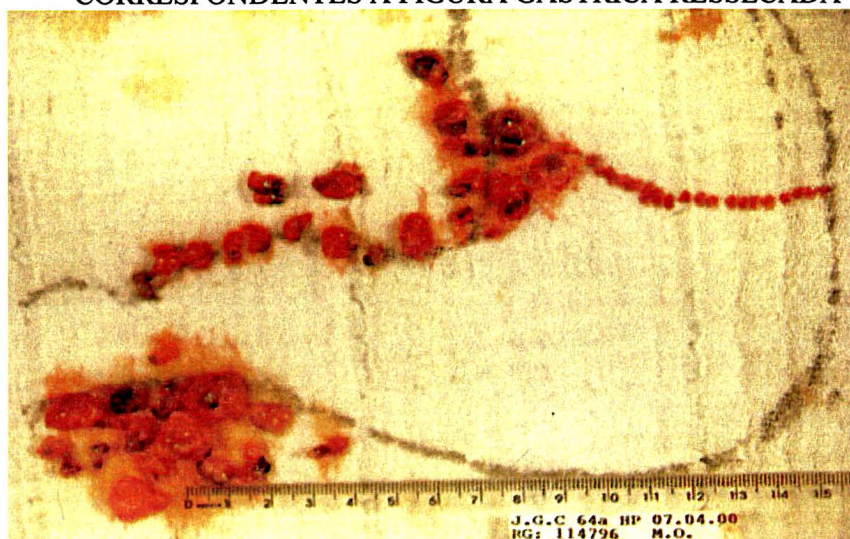


**FIGURA 97 - ESTÔMAGO ABERTO MOSTRANDO UMA LESÃO ULCERADA INFLTRATIVA PILÓRICA**





**FIGURA 98 - LINFONODOS DISSECADOS E SITUADOS EM GRUPOS CORRESPONDENTES À FIGURA GÁSTRICA RESSECADA**



Este paciente (nº 6), de pesquisa clínica fase II apresentou no exame endoscópico síndrome de estenose pilórica por neoplasia (FIGURA 92). Foi realizado o procedimento de introdução endoscópica de CH40 na região submucosa gástrica, na periferia da lesão (FIGURA 93) e operado por gastrectomia subtotal à D2 (FIGURA 94), examinou-se a serosa gástrica anterior corada (FIGURA 94) e a posterior (FIGURA 95); evertu-se a peça operatória, constatando-se e documentando-se a estenose pilórica (FIGURA 96); abrindo-se o estômago constatou-se uma lesão ulcerada infiltrativa na região pilórica (FIGURA 97); separando se os linfonodos, contados no total (39), corados (32) e não corados (7), foram distribuídos esquematicamente na região perigástrica em grupos correspondentes para documentação (FIGURA 98), e encaminhados ao estudo anatomopatológico para exame da peça operatória e detecção de metástases linfonodais para estadiamento definitivo.

## CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE BORRMANN 2 “LIKE”

FIGURA 99 - VEGF: LESÃO ULCERO-VEGETANTE TIPO BORRMANN 2, NA PAREDE POSTERIOR DE ANTRO JUSTA INCISURA ANGULAR

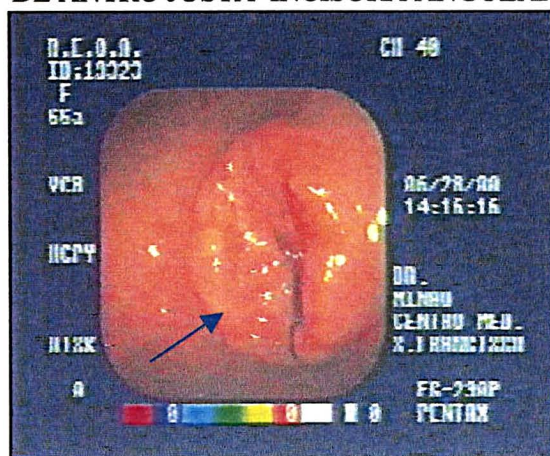


FIGURA 100 - VEGF: INTRODUÇÃO ENDOSCÓPICA DE CH40 NA SUBMUCOSA GÁSTRICA, NA PERIFERIA DA LESÃO

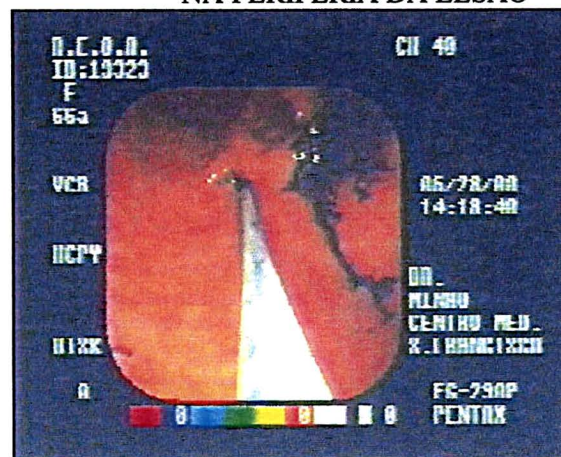


FIGURA 101 - PEÇA CIRÚRGICA DE GASTRECTOMIA SUBTOTAL COM LINFADENECTOMIA À D3

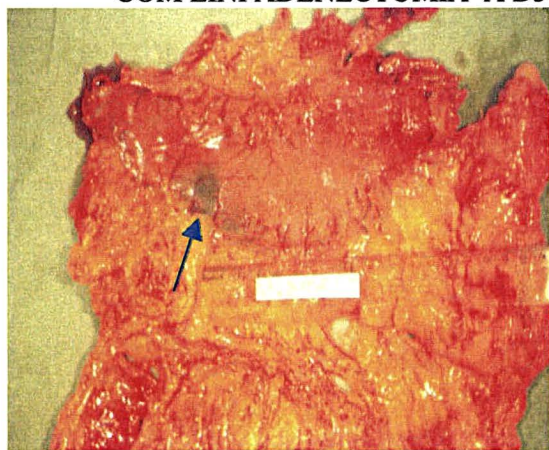
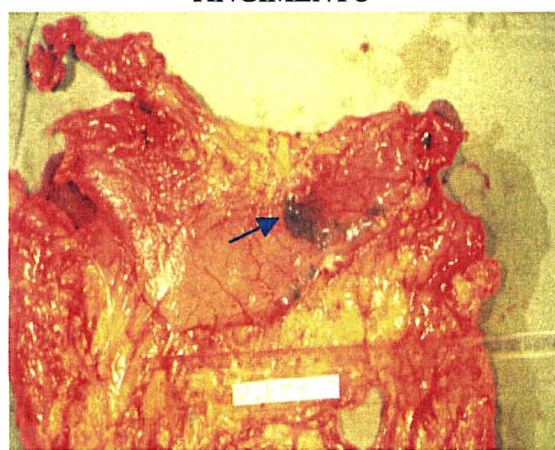
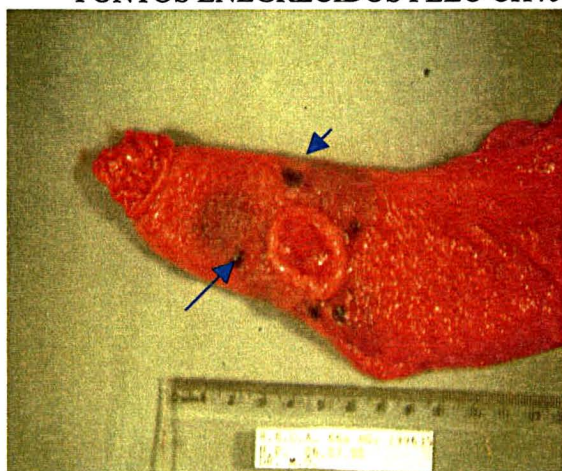


FIGURA 102 - PAREDE POSTERIOR GÁSTRICA COM TINGIMENTO

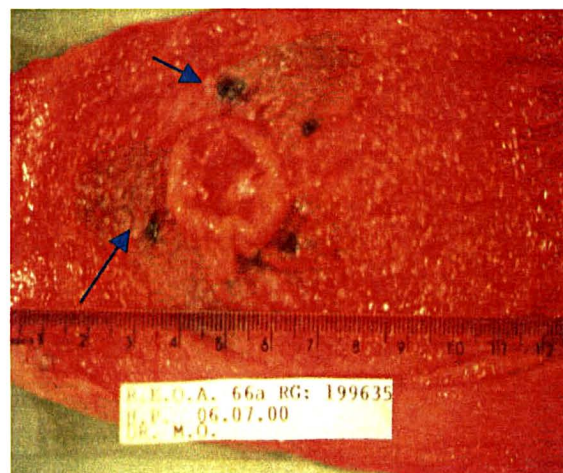




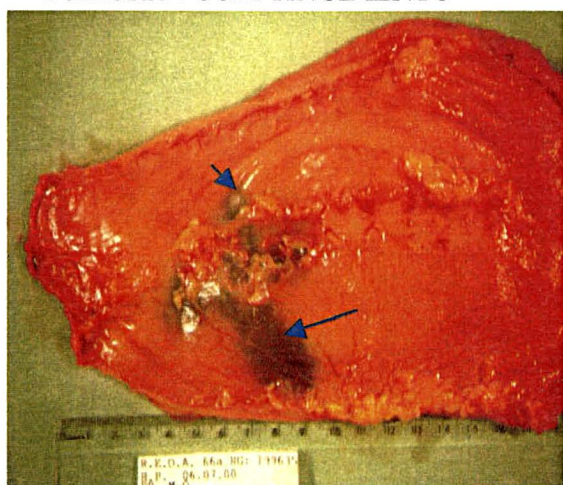
**FIGURA 103 - ESTÔMAGO EVERTIDO MOSTRANDO A LESÃO E ÁREA PERITUMORAL CORADAS E PONTOS ENEGRECIDOS PELO CH40**



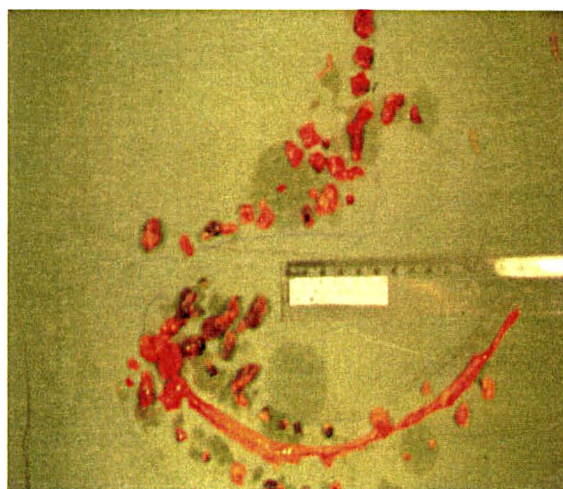
**FIGURA 104 - ESTÔMAGO ABERTO COM LESÃO E COLORAÇÕES JÁ MENCIONADAS**



**FIGURA 105 - SEROSA GÁSTRICA EXTERNA, NA PAREDE POSTERIOR ANTRAL, ÁREA TUMORAL COM TINGIMENTO**



**FIGURA 106 - DISTRIBUIÇÃO DE LINFONODOS DISSECADOS EM GRUPOS PERIGÁSTRICOS**



Esta paciente (nº 7), de pesquisa clínica fase II, no exame endoscópico apresentou uma lesão ulcerovegetante tipo Borrmann 2, na parede posterior de antro gástrico (FIGURA 99); foi introduzido CH40 via endoscópica no pré-operatório, na região submucosa peritumoral (FIGURA 100), operada por gastrectomia à D3 (FIGURAS 101), verificando-se tingimento da serosa gástrica antral posterior (FIGURA 102 e 105) e discretamente anterior (FIGURA 101), com peça operatória evertida mostrando a lesão e pontos enegrecidos, locais das punções para injeção de CH40 (FIGURA 103) e tingimento tênue na periferia tumoral e em melhor detalhe na peça operatória gástrica aberta (FIGURA 104).

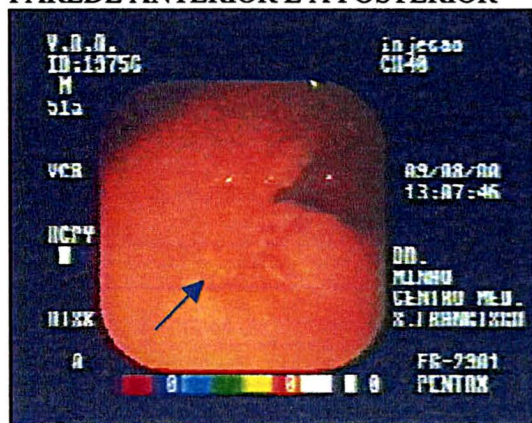
A serosa gástrica na parede posterior antral, correspondente à área tumoral detectada na endoscopia apresentou-se com intenso tingimento pelo CH40 (FIGURA 105).

Os linfonodos dissecados na operação foram no total (62), porém confirmados na anatomia patológica (55), estando corados (36) e não corados (19) e foram distribuídos na região perigástrica em grupos correspondentes para documentação (FIGURA 106) imediatamente após a operação e a seguir encaminhados ao exame anatomopatológico. Detectou-se um linfonodo com metástase no grupo 8a, e a infiltração neoplásica não ultrapassando a submucosa, firmando-se o diagnóstico definitivo de câncer gástrico precoce, com metástase em linfonodo de 2ª cadeia, portanto em N2. Devido diagnóstico endoscópico presumível de câncer gástrico avançado tipo Borrmann 2, foi realizada gastrectomia à D3, com linfadenectomia até cadeia 3, inclusive.

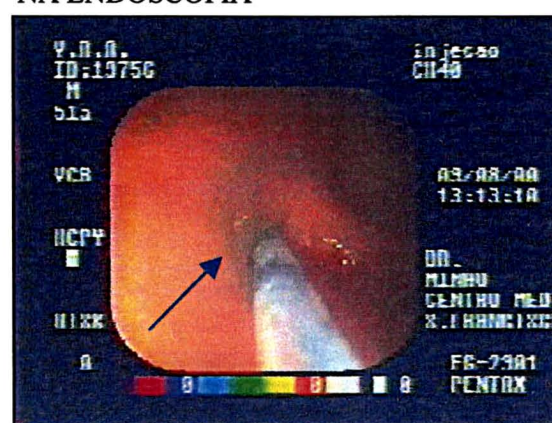


## CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE

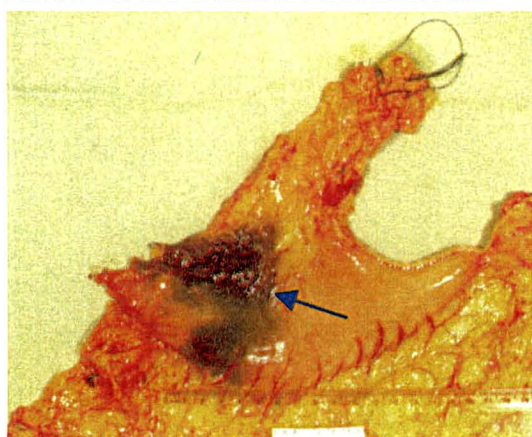
**FIGURA 107 - VEGF: LESÃO DEPRIMIDA IRREGULAR NA PEQUENA CURVATURA ANTRAL ATINGINDO A PAREDE ANTERIOR E A POSTERIOR**



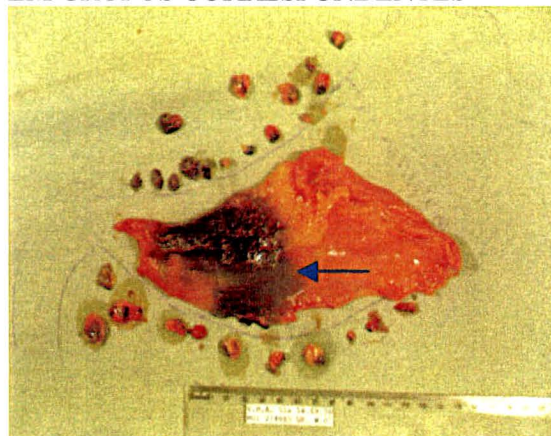
**FIGURA 108 - VEGF: INTRODUÇÃO SUBMUCOSA DE CH40 NA PERIFERIA DA LESÃO DETECTADA NA ENDOSCOPIA**



**FIGURA 109 - PEÇA OPERATÓRIA DE GASTRECTOMIA SUB-TOTAL À D2. TINGIMENTO INTENSO DA SEROSA**



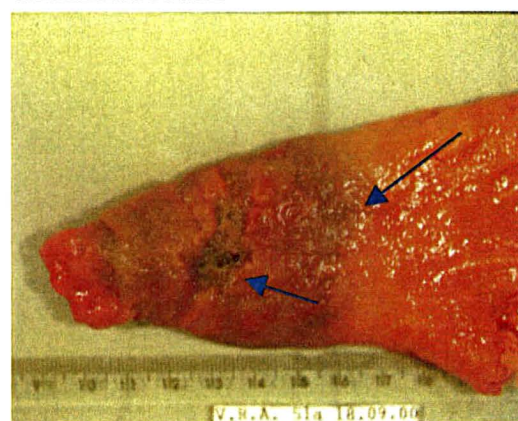
**FIGURA 110 - ESTÔMAGO COM LINFONODOS DISSECADOS E DISPOSTOS EM GRUPOS CORRESPONDENTES**



**FIGURA 111 - DISPOSIÇÃO ESQUEMÁTICA DE LINFONODOS EM GRUPOS CORRESPONDENTES**

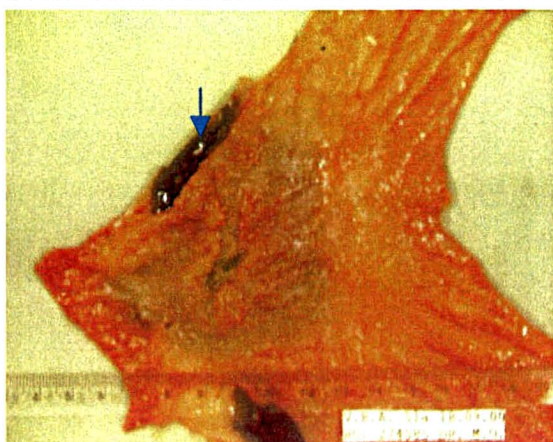


**FIGURA 112 - ESTÔMAGO EVERTIDO, OBSERVANDO-SE A LESÃO E O TINGIMENTO UNIFORME DA MUCOSA PERILESIONAL**

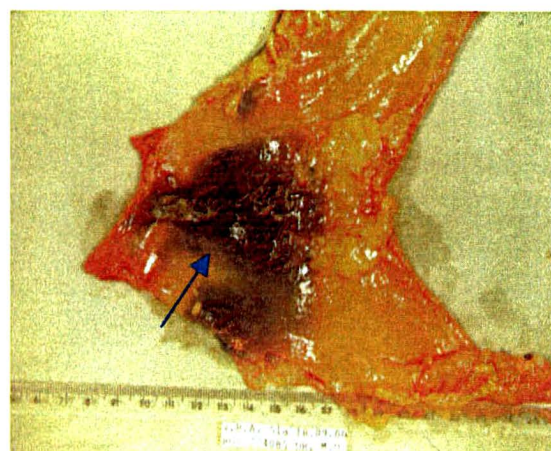




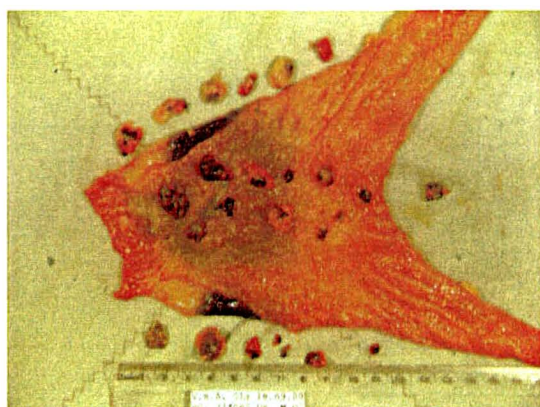
**FIGURA 113 - ESTÔMAGO ABERTO  
PELA GRANDE CURVATURA,  
OBSERVANDO-SE PELA FACE MUCOSA,  
FORTE TINGIMENTO DA SUBMUCOSA**



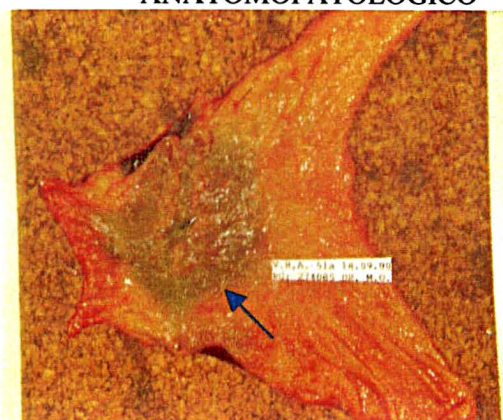
**FIGURA 114 - SEROSA DO ESTÔMAGO,  
OBSERVANDO-SE FORTE  
TINGIMENTO DA SEROSA**



**FIGURA 115 - ESTÔMAGO ABERTO,  
COM LINFONODOS  
DISSECADOS E DISTRIBUÍDOS  
EM GRUPOS CORRESPONDENTES**



**FIGURA 116 - ESTÔMAGO DISTENDIDO  
PARA ENCAMINHAMENTO  
AO EXAME  
ANATOMOPATOLÓGICO**



Este paciente (nº 9), de pesquisa clínica fase II, no exame endoscópico apresentou-se com uma lesão deprimida antral (FIGURA 107). Foi realizado o procedimento de introdução endoscópica de CH40 na periferia tumoral (FIGURA 108), no pré-operatório, e operado por gastrectomia à D2 (FIGURA 109). Houve forte tingimento da serosa antral (FIGURA 109, 110 e 114), com correspondente tingimento na região peritumoral no estômago evertido (FIGURA 112), e infiltração intensa do CH40 nas camadas gástricas (FIGURA 113). Aberto o estômago pela grande curvatura, distribuíram-se os linfonodos perigástricos para documentação (FIGURA 115). Distendeu-se sobre uma prancheta (FIGURA 116), após dissecação linfonodal em grupos e contados no total (33), corados (25) e não corados (8) e encaminhados ao laboratório de anatomia patológica para exame da peça operatória e de linfonodos para detecção de metástases e estadiamento definitivo.

#### 4.2.3 Síntese de Resultados da Fase II, Pesquisa Clínica

➤ Todos os pacientes tiveram os linfonodos perigástricos corados após a introdução de CH40 peritumoral por via endoscópica, na submucosa gástrica.

➤ Nem todos os linfonodos de diversos grupos foram corados.

➤ A intensidade da coloração dos linfonodos variou de intensa a moderada e leve.

➤ No total foram ressecados 481 linfonodos perigástricos em 10 pacientes.

➤ A média de linfonodos ressecados por paciente foi de 48,10, com o mínimo de 33, (paciente nº 9), e o máximo de 72 (paciente nº 10).

➤ Do total de 481 linfonodos ressecados, 368 estavam corados e 113 não, na proporção de 76,50% e 23,50% respectivamente.

➤ No total de 481 linfonodos ressecados, 68 continham metástases (14,13%).

➤ Dos 68 linfonodos com metástases, 51 eram em linfonodos corados (75%).

➤ Em câncer precoce tipo IIc, de estadiamento T1N0M0, Ia (paciente nº1), houve maior número proporcional de linfonodos corados em relação aos demais. 40 corados e 06 não corados, 86,95% e 13,05% respectivamente.

➤ Na linite plástica, (paciente nº 4), em 46 linfonodos ressecados, houve maior número proporcional de não corados em relação aos demais pacientes. 30 linfonodos corados e 16 não, 65,21% e 34,79% respectivamente.

➤ Dos 3 cânceres precoces, (pacientes nºs 1, 7 e 9), em 2 não foi detectada metástase nos linfonodos ressecados. (pacientes nº 1 e 9), e em 1 foi detectada uma metástase no grupo 8a (N2), (paciente nº 7).

➤ Em 1 câncer avançado, não foi detectada metástase em 44 linfonodos perigástricos ressecados (N0), (paciente nº 8).

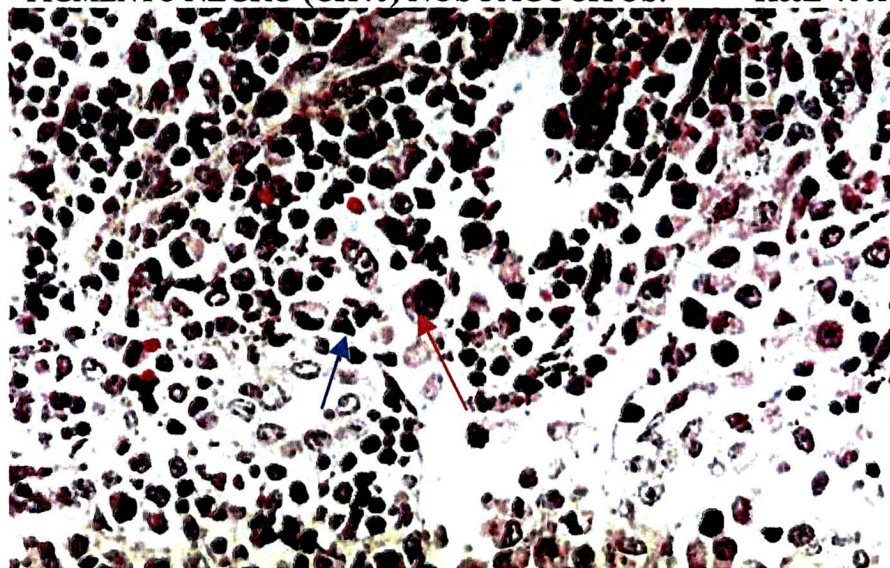
➤ Em 1 câncer avançado tipo linite plástica, houve maior número de linfonodos metastáticos: 30 em 46 ressecados (paciente nº 4).

➤ Em nenhum caso a quantidade do pigmento de CH40 foi suficiente para obscurecer ou dificultar a detecção de células neoplásicas metastáticas nos linfonodos perigástricos corados pelo procedimento (FIGURA 117).

Na Fase II, Pesquisa Clínica, como observado no delineamento de trabalho metodológico peculiar dessa fase, consistindo em pequeno número de casuística, sem adequação de amostragens e padronização randomizada, não houve tratamento estatístico que deve ser da próxima fase III.

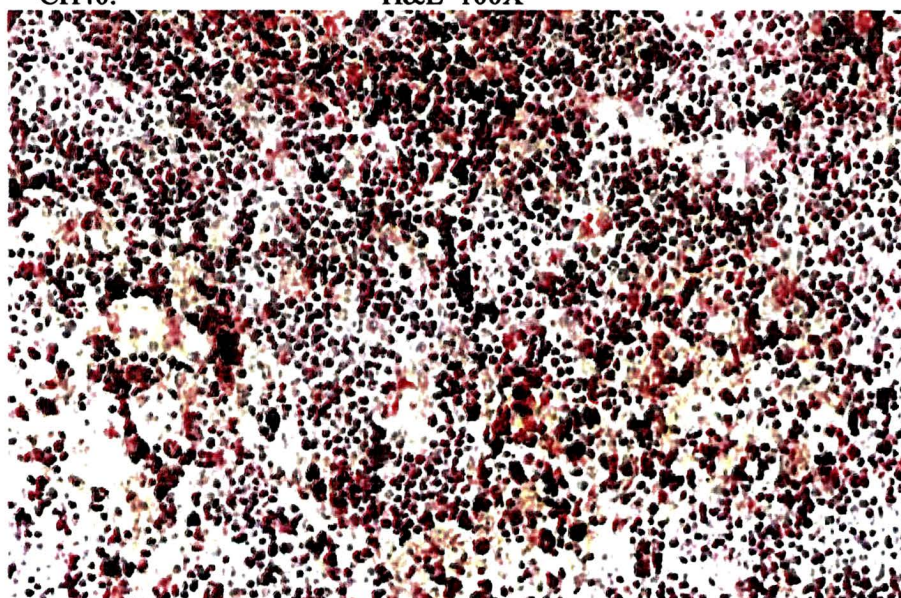


FIGURA 117 - FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO COM METÁSTASE E PIGMENTO NEGRO (CH40) NOS FAGÓCITOS. H&E 400X



➤ A coloração linfonodal perigástrico com CH40, não indica precisamente metástase de tumor gástrico primário (FIGURA 118).

FIGURA 118 - FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO SEM METÁSTASE COM PIGMENTAÇÃO GRANULAR NEGRA DIFUSA E IRREGULAR DE CH40. H&E 100X



**TABELA 14 - LOCALIZAÇÃO DA LESÃO GÁSTRICA, TAMANHO, OPERAÇÃO REALIZADA, TIPO DE DISSECÇÃO LINFONODAL E TOTAL DE LINFONODOS RESSECADOS**

| Paciente | Nº | Localização da lesão: Tamanho<br>AMC + PC/GC/PA/PP da lesão |                   | Operação realizada                      | Tipo de<br>dissecção<br>linfonodal | Nº total de<br>linfonodos<br>ressecados |
|----------|----|---|-------------------|---|------------------------------------|---|
| T.Y.     | 1  | M + PC/PA   | 2,5X1,5 cm        | Gastrectomia subtotal.                  | D2                                 | 46                                      |
| K.K.     | 2  | M + PC  | 1,5X1,0 cm        | Gastrectomia total                      | D3                                 | 53                                      |
| M.A.M.   | 3  | M+PP/PC   | 4,0X2,5 cm        | Gastrec. total com<br>esplenectomia     | D3                                 | 45                                      |
| V.V.F.   | 4  | AMC+PC/GC/PA/PP   | Todo o estômago   | Gastrec. total com<br>esplenectomia.    | D2                                 | 46                                      |
| J.A.C.F. | 5  | AM+PC/PA/PP   | 6,5X6,0 cm        | Gastrec. total com<br>esplenectomia     | D3                                 | 48                                      |
| J.G.C.   | 6  | A+GC/PC/PA  | 4,0X4,0 cm        | Gastrec. subtotal                       | D2                                 | 39                                      |
| R.E.O.A. | 7  | A+PP  | 3,0X2,7X0,8<br>cm | Gastrec. subtotal                       | D3                                 | 55                                      |
| T.F.T.   | 8  | AM+PA   | 1,3X0,8 cm        | Gastrec. subtotal                       | D2                                 | 44                                      |
| V.R.A.   | 9  | A+PC/PA   | 2,5X1,0 cm        | Gastrec. subtotal                       | D2                                 | 33                                      |
| A.C.B.   | 10 | AM+PC/PA/PP   | 4,0X3,0X2,0cm     | Gastrec. subtotal com<br>esplenectomia. | D4                                 | 72                                      |
| Total de |    | linfonodos  | dissecados        | e ressecados:                           |                                    | 481                                     |

A: Antro, terço distal; M: Média, corpo, terço médio; C: cárdia, terço proximal; PC: Pequena Curvatura; GC: Grande Curvatura; PA: Parede anterior; PP: Parede Posterior; Gastrec.: Gastrectomia.

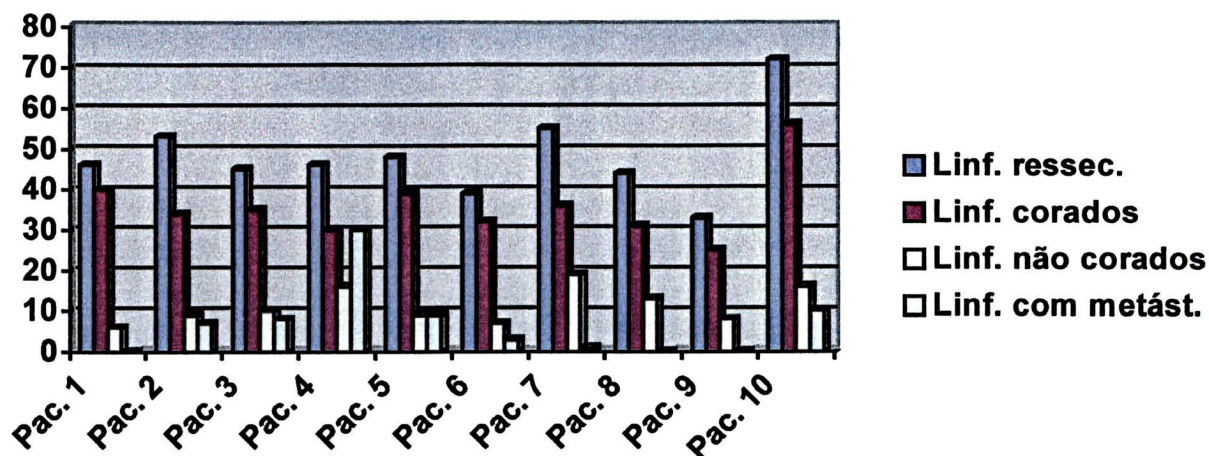
**TABELA 15 - LINFONODOS RESSECADOS, CORADOS, NÃO CORADOS E COM METÁSTASE**

| Paciente | Nº | Total de linfonodos<br>ressecados | Total de linfonodos<br>corados (%) | Total de linfonodos<br>não corados (%) | Total de linfonodos<br>com metástases (%) |
|----------|----|-----------------------------------|------------------------------------|--|---|
| T.Y.     | 1  | 46                                | 40 (86,95%)                        | 6 (13,05%)                             | 0 (0%)                                    |
| K.K.     | 2  | 53                                | 44 (83,01%)                        | 9 (16,99%)                             | 7 (13,20%)                                |
| M.A.M.   | 3  | 45                                | 35 (77,77 %)                       | 10 (22,23%)                            | 8 (17,77 %)                               |
| V.V.F.   | 4  | 46                                | 30 (65,21%)                        | 16 (34,79%)                            | 30 (65,21%)                               |
| J.A.C.F. | 5  | 48                                | 39 (81,25%)                        | 9 (18,75%)                             | 9 (18,75%)                                |
| J.G.C.   | 6  | 39                                | 32 (82,05%)                        | 7 (17,95%)                             | 3 (7,69 %)                                |
| R.E.O.A. | 7  | 55                                | 36 (65,45%)                        | 19 (34,55%)                            | 1 (1,81%)                                 |
| T.F.P.   | 8  | 44                                | 31 (70,45%)                        | 13 (29,55%)                            | 0 (0%)                                    |
| V.R.A.   | 9  | 33                                | 25 (75,75%)                        | 8 (24,25%)                             | 0 (0%)                                    |
| A.C.B.   | 10 | 72                                | 56 (77,77%)                        | 16 (22,23%)                            | 10 (13,88%)                               |
| Total    | 10 | 481                               | 368 (76,50%)                       | 113 (23,50%)                           | 68 (14,13%)                               |



Representações gráficas da TABELA 15 (GRÁFICOS 1, 2, 3, 4 e 5).

GRÁFICO 1 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE DISTRIBUIÇÃO EM 10 PACIENTES DE LINFONODOS RESSECADOS, CORADOS, NÃO CORADOS E COM METÁSTASES



Pac.: paciente; Linf.: linfonodos; ressec.: ressecados; metást.: metástases.

GRÁFICO 2 - TOTAL DE LINFONODOS RESSECADOS, CORADOS, NÃO CORADOS E COM METÁSTASE EM 10 PACIENTES OPERADOS DE CÂNCER GÁSTRICO

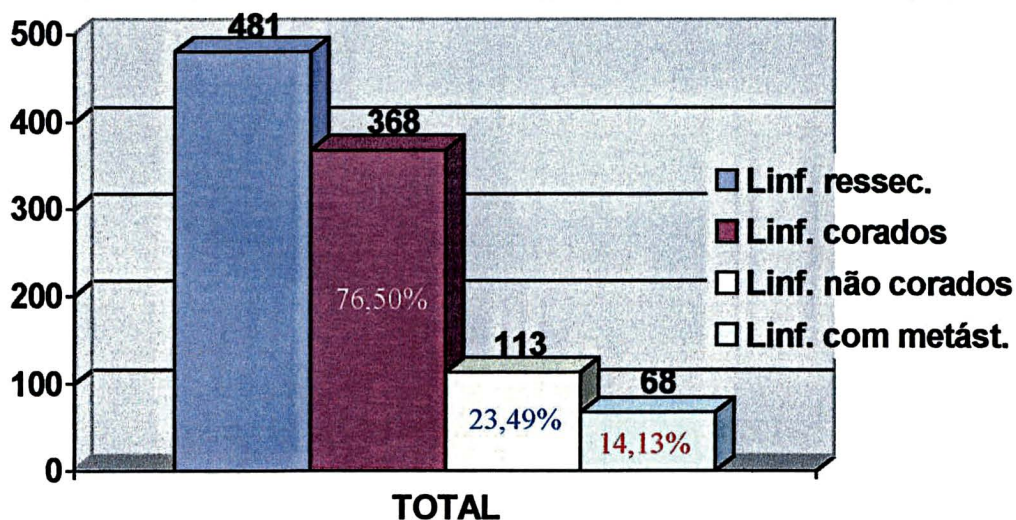




GRÁFICO 3 - TOTAL DE LINFONODOS CORADOS E TOTAIS DE LINFONODOS CORADOS COM METÁSTASE

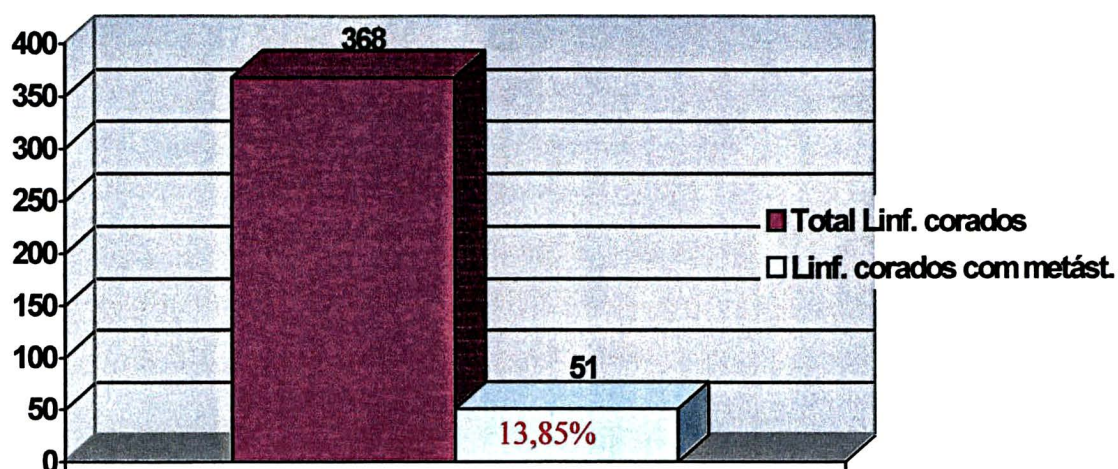


GRÁFICO 4 - TOTAL DE LINFONODOS NÃO CORADOS E TOTAIS DE LINFONODOS NÃO CORADOS COM METÁSTASE

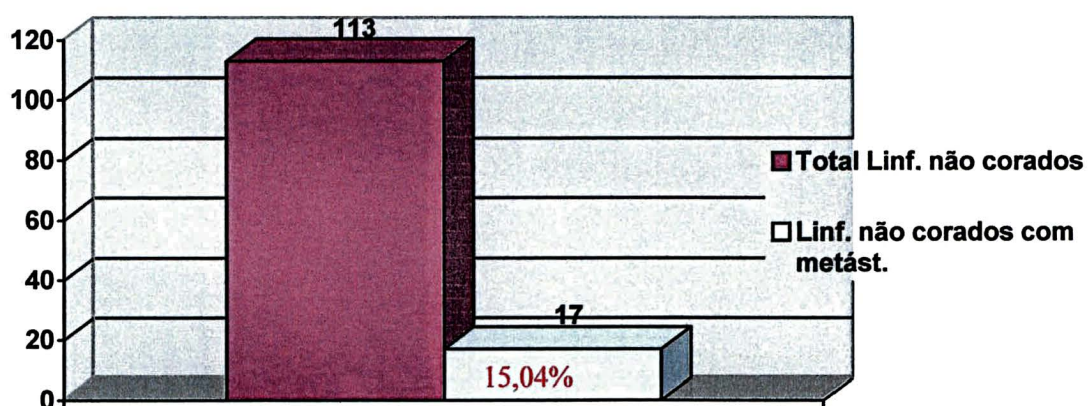
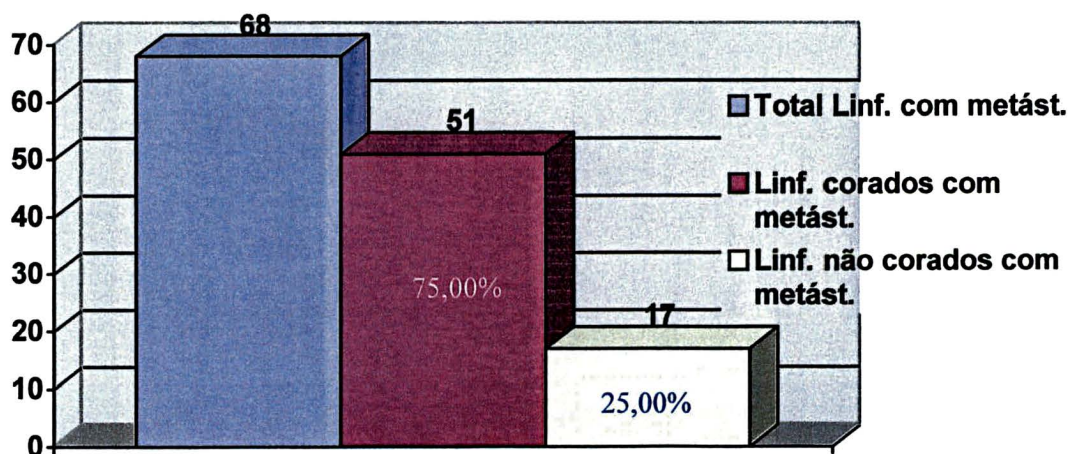


GRÁFICO 5 - TOTAL DE METÁSTASES NOS LINFONODOS CORADOS E NÃO CORADOS



Dos gráficos 2, 3, 4 e 5 aplicando-se teste estatístico, QUI-QUADRADO ( $K^2$ ), sobre coloração x metástases:

| LINFONODOS     | CORADOS | NÃO CORADOS | TOTAL |
|----------------|---------|-------------|-------|
| Com metástases | 51      | 17          | 68    |
| Sem metástases | 317     | 96          | 413   |
| Total          | 368     | 113         | 481   |

linfonodos com metástases: corados/não corados =  $51/17 = 3/1$

Linfonodos sem metástases: corados/não corados =  $317/96 = 3,3/1$

Linfonodos corados: sem metástases/com metástases =  $317/51 = 6,2/1$

Linfonodos não corados : sem metástases/com metástases =  $96/17 = 5,6/1$

Teste  $K^2$ : 0,0026259 grau de liberdade: 1

$P=0,87127$  (two tailed) OR=0,909

Não há diferença estatística entre comparações de linhas e colunas, portanto a coloração linfonodal perigástrica pelo CH40 injetado na submucosa peritumoral gástrica por endoscopia não pode ser considerada marcador tumoral linfonodal de câncer gástrico primário

TABELA 16 - ESTADIAMENTO DEFINITIVO

| Paciente | Nº | Estadiamento<br>TNM(PH) | Estadiamento<br>definitivo |
|----------|----|-------------------------|----------------------------|
| T.Y.     | 1  | T1N0M0                  | Ia                         |
| K.K.     | 2  | T2N2M0                  | IIIa                       |
| M.A.M.   | 3  | T3N1M0                  | IIIa                       |
| V.V.F.   | 4  | T3N2M0                  | IVa                        |
| J.A.C.F. | 5  | T3N2M1(H1)              | IVb                        |
| J.G.C.   | 6  | T3N2M0                  | IIIb                       |
| R.E.O.A. | 7  | T1N2M0                  | II                         |
| T.F.T.   | 8  | T2N0M0                  | Ib                         |
| V.R.A.   | 9  | T1N0M0                  | Ia                         |
| A.C.B.   | 10 | T3N2M0                  | IIIb                       |



## 5 DISCUSSÃO

O coloração linfonodal perigástrico e sua aplicação nas linfadenectomias iniciaram-se em 1950, quando WEINBERG e GREANEY utilizaram um corante químico denominado “*pontaine sky blue*”. Desde então, vários corantes, contrastantes e radioisótopos foram utilizados de variadas maneiras na intenção de tingir linfonodos perigástricos com objetivo de identificar grupos constituintes para ressecção ou para estudo de drenagem linfática de uma determinada região.

A utilização de CH40 iniciou-se em 1983 com HAGIWARA, no Hospital de “*Kyoto Prefectural University of Medicine*” do Japão, quando adsorveu a mitomicina C em carbono ativado CH40, na pesquisa de nova forma e dosagem quimioterápica na neoplasia maligna do estômago.

No presente trabalho, **LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA COM CARBONO ATIVADO (CH40)**, utilizou-se de polietileno agulhado, acessório usualmente empregado nas escleroses de varizes esofageanas. O composto químico habitualmente utilizado nas escleroses foi substituído pelo corante CH40, e a sua análise de inocuidade e difusibilidade através de tecidos e principalmente de linfáticos, foram testadas em observância às normas de pesquisas clínicas oriundas em forma de resoluções do Ministério da Saúde, que regulamentam a realização em 3 animais distintos, sendo que em pelo menos um o procedimento deve ser semelhante ao da segunda fase, em seres humanos. O uso desse material deveu-se ao tamanho pigmentar muito reduzido, que lhe confere maior possibilidade de coloração de linfonodos perigástricos, quando injetado na camada submucosa gástrica por meio da endoscopia.

O corante pesquisado e utilizado foi um derivado de **CARBONO 40** com partículas em torno de 20nm, 50mg/ml, combinado com 20mg/ml de polivinilpirrolidona (PVP, K- 30 Nakarai Chemicals Co., Ltda., Kyoto, Japan) e misturados em solução salina, “batidos” em cilindros, transformando o carbono em forma de suspensão líquida, preta, com partículas uniformemente menores que 700nm, em média 150nm (HAGIWARA et al., 1992).

Denominou-se de **ATIVADO**, porque se torna mais ativo por ativação química e física reacional, conferindo-lhe maior poder de adsorção devido à grande superfície porosa, com possibilidade de impregnação nessa superfície por aderência atrativa, e aumento da



difusibilidade do composto de carbono ativado, pelo fato de as partículas serem muito pequenas.

A denominação de **CH40**, se deveu a que se utiliza o carbono 40, partículas de carbono ativado, fabricado pela Mitsubishi Kasei, do Japão, cuja área superficial é de  $1480\text{m}^2/\text{g}$  e partículas com 20 nm de diâmetro.

Esse corante foi idealizado pelo HAGIWARA e publicado em 1983 em língua japonesa, e junto com colaboradores em 1992 em língua inglesa, e desenvolvido no já referido hospital universitário do Japão, e gentilmente cedido a nós em abril de 1999. É considerado corante permanente.

HAGIWARA, em 1983, adsorveu mitomicina C em carbono ativado CH40, na pesquisa de nova forma e dosagem quimioterápica na neoplasia maligna de estômago.

Além da fórmula e tamanho de partículas, as recomendações na sua conservação em temperatura ambiental e utilização em condições assépticas são mencionadas pelos Drs. Akeo Hagiwara, Hisakazu Yamagishi e Takeshi Tagawa, na sua carta resposta ao nosso fax enviado àquela Universidade em 1999.

Este produto químico, em forma líquida, de coloração preta forte, cujas propriedades de tingir tecido celular subcutâneo da região injetada e de linfonodos perigástricos foram utilizados para pesquisa, principalmente a segunda propriedade, de interesse para identificação da região ocupada pelo grupo linfonodal.

Nenhuma pesquisa relata endoscopia em cães e introdução de CH40 na submucosa gástrica para obtenção de coloração linfonodal perigástrico.

Em coelhos, a introdução de CH40 foi realizada na subcutânea da prega inguinal. Todos, após eutanásia foram dissecados e examinados os locais da introdução do CH40 e a cavidade abdominal para exame da região para-aórtica abdominal. Não foram observados linfonodos corados nessa região. Em coelhos, a utilização de CH40 também não é referida na literatura, como também as injeções subcutâneas de CH40 na região inguinal, o qual tinge de maneira intensa o tecido celular subcutâneo do local mencionado.

Em ratos, a introdução de CH40 foi também realizada na subcutânea da prega inguinal, tingindo intensamente o tecido subcutâneo. Todos, após eutanásia, foram dissecados e examinados os locais da introdução de CH40 e a cavidade abdominal para exame da região para-aórtica abdominal, igual a dos coelhos. Todos os ratos tiveram os linfonodos para-aórticos corados pelo CH40.

Em ratos, a pesquisa referida pelos HAGIWARA et al., em 1992, cuja injeção de CH40 foi realizada na prega subcutânea da pata traseira direita, com coloração do linfonodo poplíteo em 100%, no íliaco de 85% e no para-aórtico de 65%, decorridos 8 minutos da introdução até a eutanásia,

Na presente pesquisa, em 20 ratos, com introdução de CH40 através da injeção subcutânea na região inguinal esquerda, decorridos entre 110 a 122 dias de observação clínica até a eutanásia, a coloração linfonodal para-aórtico foi de 100%.

A importância de se determinar a porcentagem dos linfonodos perigástricos corados neoplásicos ou não, obtidos após introdução de carbono ativado (CH40) por via endoscópica, na submucosa gástrica peritumoral reside na possibilidade da ressecção efetiva dos grupos linfonodais nas gastrectomias por câncer gástrico, que encontra sua visibilização melhorada por obter-se esta imagem ectoscópica de grupos de linfonodos corados de preto pelo carbono ativado.

Foi preciso determinar a porcentagem de coloração de grupos linfonodais perigástricos para saber da efetividade do procedimento. A introdução endoscópica de CH40 na submucosa peritumoral de estômago, no pré-operatório, viabilizou a pesquisa, principalmente da fase II.

O projeto de pesquisa foi norteado pela suma importância da linfadenectomia no câncer gástrico. O cirurgião deve ter na sua mente duas informações cruciais para uma decisão racional, sem jamais se esquecer dos princípios fundamentais de toda e qualquer operação em seres humanos: 1ª -Prevalência de metástases em cada grupo de linfonodos que compõem as cadeias perigástricas, em todos os estádios, principalmente em referência à profundidade de invasão (T1, T2 e T3) e localização tumoral (AMC); 2ª -Índices de sobrevida (taxa) após linfadenectomia daqueles grupos que compõem as diversas cadeias, com prevalência de metástases. Essas duas informações analíticas, em que a segunda depende da primeira, baseiam-se na grande experiência da escola japonesa, hoje aceita no mundo inteiro (SASAKO, et al., 1997; MARUYAMA, 1985).

No Brasil, país de alta prevalência e incidência de câncer gástrico, só recentemente se aderiu à linfadenectomia, ainda em centros de excelência, com casuística e tempo de seguimentos ainda insuficientes para estudo comparativo.

A melhora no prognóstico e na curabilidade dos pacientes com câncer gástrico se correlaciona com o somatório de uma série de requisitos. Entre estes, o diagnóstico na fase

precoce situa-se como fator importante, e aliado ao tratamento cirúrgico com margem de segurança e uma linfadenectomia adequada, pois que, mesmo em câncer precoce que invade a submucosa, cerca de 15% dos pacientes apresentam metástases na 1ª cadeia (N1), e cerca de 4% na 2ª e 3ª cadeias (N2 e N3), sendo a sobrevida média de cinco anos dos pacientes com metástases linfonodais e em N1 de 75%, em N2, de 64% e em N3, de 25%, evidenciando inferioridade aos que não apresentam comprometimento linfonodal, cuja sobrevida média de cinco anos é superior aos 90% (KOBAYASI, 2000).

Atualmente existe o consenso de que pacientes em estádios II e IIIa são também beneficiados com ressecção a D2, com aumento de sobrevida em cinco anos de 27% para 55% e de 25% para 38%, respectivamente. Segundo alguns autores, a problemática da linfadenectomia no câncer gástrico não se resume apenas em saber quando aplicá-la, mas, sim, em definir quando estaremos preparados para fazê-lo adequadamente (KOBAYASI, 2000).

Importante análise global sobre operações ampliadas foi realizada por BEVILACQUA, R. G., 2000, que relatamos a seguir: “Quando são comparados os resultados do Japão com os da maioria dos centros ocidentais, o contraste é evidente. Para cada um dos estágios, a sobrevida dos japoneses é significativamente superior. Acredita-se que não é somente uma extensão maior da operação o motivo dessas estatísticas superiores. Dentre outros, os argumentos são: migração de estágios, ou seja, quanto maior for o número de linfonodos removidos e identificados, mais aumenta a possibilidade de que um caso N0 seja realmente N0. Em outras palavras, as escolas japonesas estadiam mais precisamente e as ocidentais subdimensionam, devido à menor quantidade de ressecção linfonodal, com exame anatomopatológico conseqüentemente menos completo, de certa forma em dimensionamento aquém do real”.

ALTMANN, NOVO e FERREIRA, 1999, relatando a influência da linfadenectomia radical à D2, na morbidade e mortalidade da ressecção curativa do câncer gástrico, conseguiram melhores resultados e, conseqüentemente, melhor prognóstico dos doentes com câncer gástrico, quando tratados em centros especializados, com experiência nas técnicas cirúrgicas contemporâneas, opinião esta compartilhada por inúmeros cirurgiões experientes e de conhecimento sobre linfadenectomia no câncer gástrico, e com equipes cirúrgicas com treinamentos adequados.

Evidências existem de micrometástases em linfonodos tidos como sem metástases, em estudo retrospectivo em centros especializados e de excelência, com técnicas de exames

mais acuradas, como imunohistoquímica, com uso de anticorpo monoclonal anticitoqueratina. Entretanto em câncer precoce com infiltração até submucosa, em que as metástases em linfonodos se encontram em torno de 15- 19%, o encontro de micrometástases em linfonodos de grupos que constituem a 1ª cadeia (N1:15%) e 2ª-3ª cadeia (N2-N3:4%) tem pouco valor clínico de prognóstico (KIM, et al., 2001).

Encontrando-se linfonodos metastáticos nos grupos pertencentes à cadeia 2 (N2) e invasão tumoral na serosa (T3), a probabilidade de metástases nos grupos da cadeia 4, principalmente nos do grupo 16, é deveras grande, sendo um fator preditivo para tal fato. Nesse particular YOSHIOKA et al., em 2001, estudaram um total de 2191 pacientes com câncer gástrico, dos quais 77 receberam tratamento cirúrgico radical curativo com ressecção à D4, com dissecação e ressecção do grupo linfonodal nº 16. Encontraram 62 pacientes sem metástases e 15 com metástases no referido grupo 16 da cadeia 4. Concluíram que é importante identificar grupos de pacientes com alta possibilidade de metástases no grupo linfonodal nº 16 (YOSHIOKA, et al., 2001).

A operação radical potencialmente curativa deve apresentar os linfonodos pertencentes à última cadeia ressecada sem metástases. Assim na ressecção a D4, os linfonodos dos grupos pertencentes à cadeia 4 devem estar livres de metástases. Assim é que, quando se realiza a D2, e os linfonodos pertencentes à cadeia 2 estiverem com metástases, não temos condições de aquilatar os linfonodos da cadeia 3 que não foram ressecados. Caso se apresentem com metástases, a recidiva a partir dos linfonodos contaminados dessa cadeia 3 não ressecadas, obviamente será grande. O mesmo poderá acontecer com grupos pertencentes à cadeia 4, em que em geral o prognóstico de pacientes com linfonodos nº 16 com metástases é sombrio, embora esteja também na dependência da quantidade de linfonodos contaminados (ISOZAKI, et al., 1999; KUNIZAKI et al., 1999; NAKANE et al., 1998).

A preocupação com linfadenectomia precisa e bem indicada, associada à extensão racional e científica, embasada em evidências clínicas consistentes, tem suscitado pesquisas na identificação e ressecção de grupos de linfonodos que constituem as diversas cadeias perigástricas, de primordial interesse nas operações de câncer gástrico.

Assim, porque se considerar importante a linfadenectomia precisa nas operações do câncer gástrico, a presente pesquisa ficou motivada, partindo da possibilidade de que a coloração e identificação dos linfonodos proporcionaria melhor orientação nas disseções e ressecções de grupos linfonodais perigástricas nas operações radicais de gastrectomias; e isto



impulsionou a proposta metodológica do presente trabalho, para melhorar o prognóstico de sobrevida dos pacientes acometidos pela doença, por meio de linfadenectomia mais precisa.

Por meio da **LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA COM CARBONO ATIVADO (CH40)** objetivou-se determinar a porcentagem dos linfonodos perigástricos corados, neoplásicos ou não, obtidos após a introdução de carbono ativado (CH40) por via endoscópica, na submucosa gástrica peritumoral, realizando-se revisão bibliográfica e pesquisa experimental em animais e clínica em humanos.

Em 1983, HAGIWARA, emprega CH40, adsorvendo um antibiótico para estudar uma nova forma quimioterápica; em 1984, ele e colaboradores realizam “*in vitro*” o seu objetivo e, em 1985, anunciam a intensa distribuição linfática de partículas de carbono ativado adsorvido em mitomicina C. Também em 1983, OGUIHARA et al., descrevem a técnica de coloração de linfonodos pelo CH40, para linfadenectomia, com aplicação na operação do câncer gástrico.

Em 1991, TAKAHASHI et al., relatam estudo sobre terapia eficaz orientada para câncer gástrico com metástase nos linfonodos, usando carbono ativado adsorvido em quimioterápico e direcionado para metástases linfonodais. Compara nesse trabalho a introdução endoscópica de CH40 em 24 pacientes no pré-operatório ao 29 no intra-operatório, observando na maioria dos grupos linfonodais o coloração maior em porcentagem dos primeiros com exceção dos grupos 3, 4sb, 8 e 14, com discreta vantagem dos segundos. Concluem que as propriedades de coloração linfonodal perigástrico por CH40 identifica claramente, sob visão direta, os linfonodos enegrecidos, e que essas propriedades permitem a sua utilização como marcadores de linfonodos na operação de dissecação e para quimioterapia de metástase em linfonodos que não foram completamente dissecados.

Em 1992, HAGIWARA et al., publicam importante observação clínica e experimental, assim como do preparo de suspensão de carbono, denominado de CH40 e concluem que as novas suspensões de carbono promovem visibilização rápida dos vasos linfáticos e dos linfonodos regionais, mesmo que haja metástases, sem apresentar toxicidade, e podem ser usadas com sucesso nas operações, para identificar com maior nitidez a região de drenagem dos linfonodos.

Em 1999, OKAMOTO et al., analisam o uso de injeção intranodal de partículas de carbono ativado (CH40), e o número e extensão anatômica de metástases linfonodais em câncer gástrico e as disseções cirúrgicas à D1, D2, D3 e D4, e concluem que o coloração

linfonodal sem metástases e com metástases não tem diferença estatisticamente significativa e também que o número e a extensão anatômica de metástases linfonodais tem impacto similar no prognóstico em câncer gástrico.

Na fase II, pesquisa clínica, em 10 pacientes portadores de câncer gástrico, em diversos estádios, todos tiveram coloração dos linfonodos perigástricos, após a introdução de CH40, via endoscópica, na submucosa peritumoral gástrica; porém nem todos os linfonodos de diversos grupos foram corados, variando a intensidade de coloração preta em intensa, moderada e leve. A coloração observada na primeira e segunda cadeia de grupos linfonodais depende da localização tumoral e do território de abrangência do fluxo linfático aos determinados grupos linfonodais.

No total foram ressecados 481 linfonodos perigástricos nos referidos 10 pacientes, com 368 corados e 113 sem coloração, com a variação de linfonodos corados de 65,21% (30 em 46 ressecados, paciente Nº 4) a 86,95% (40 em 46 ressecados, paciente Nº 1). A porcentagem média de linfonodos corados foi de 76,50%.

Na publicação de HAGIWARA et al., 1992, também em 10 pacientes operados por gastrectomia radical com dissecação linfonodal regional orientada pela coloração como guia, o total de linfonodos ressecados foi de 567, com 425 corados e 142 não, com a proporção em percentagem de 75% e 25%, e a média de 56,70 linfonodos ressecados por paciente.

Os trabalhos de pesquisa consultados não relatam os diversos estádios, e principalmente nos de TAKAHASHI et al., 1991, HAGIWARA et al., 1992 e OKAMOTO et al., 1999, que são trabalhos mais consistentes, também não se menciona o número de linfonodos com metástases.

No nosso estudo tivemos 68 linfonodos com metástases no total de 481 ressecados, representando 14,13%. Em 1 paciente com câncer gástrico avançado, em 44 linfonodos ressecados, não havia linfonodo com metástase.

Os referidos autores e colaboradores não mencionam quantos eram cânceres precoces, ou avançados, principalmente tipo linite plástica. Em 1 dos nossos casos de linite plástica, a porcentagem de coloração foi a menor de todas, 30 em 46 linfonodos ressecados.(65,21%). Também em 1 paciente com câncer precoce, observou-se um linfonodo metastático em grupo 8a, da segunda cadeia.

Os autores e os colaboradores relatam não haver diferenças significativas proporcionais de metástases linfonodais entre linfonodos corados e não corados (OKAMOTO et al., 1999).

No nosso trabalho de pesquisa clínica em 10 pacientes, temos o seguinte quadro.

- Ressecados 481 linfonodos, sendo 368 corados: (76,50%) e 113 não corados: (23,50%).
- Dos 481 linfonodos ressecados, 68 tinham metástases: (14,13%).
- Em 481 linfonodos ressecados foram detectados 51 linfonodos corados com metástases (10,60%) e 17 linfonodos não corados também com metástases (3,53%).
- Dos 368 linfonodos corados, 51 com metástase: (13,85%).
- Dos 113 linfonodos não corados, 17 com metástase: (15,05%).
- Dos 68 linfonodos com metástase, 51 corados (75,00%) e 17 não corados (25,00%).

O presente estudo confirma a proporcionalidade de linfonodos corados com metástases (75,00%), em relação à totalidade de linfonodos ressecados corados (76,50%), assim como de não corados, com metástases (25,00%), em relação à totalidade de linfonodos ressecados sem coloração (23,50%), em concordância com os estudos de OKAMOTO et al., de 1999.

A literatura médica consultada também não relata sobre os pigmentos de CH40 que tingem os linfonodos e principalmente se obscurece ou dificulta a detecção de células neoplásicas nesses linfonodos. No presente trabalho de pesquisa, em colaboração com o patologista, por meio da microscopia histológica dos linfonodos corados, demonstrou-se, documentado em fotomicrografia dos linfonodos corados, que em nenhum caso a quantidade do pigmento de CH40 foi suficiente para obscurecer ou dificultar a detecção de células neoplásicas metastáticas nos linfonodos perigástricos corados pelo procedimento.

Segundo MEISTER, patologista, que analisou anatomopatologicamente todas as peças cirúrgicas da presente pesquisa, com referência aos linfonodos dissecados e corados pelo CH40 e com metástases pelo carcinoma primário do estômago: “a presença do pigmento do CH40 nos preparados histológicos dos linfonodos com ou sem metástases é facilmente detectada sob a forma de fina granulação negra ou formando condensações grosseiras. Em nenhum caso a quantidade do pigmento foi suficiente para obscurecer ou dificultar a detecção de células neoplásica metastática” (ANEXO 3).

Era nossa preocupação inicial que a coloração prejudicasse a análise detalhada dos linfonodos, principalmente na detecção metastática quantitativa numérica de linfonodos

invadidos pelo câncer gástrico, que junto com a profundidade na camada gástrica (T) prenunciam o prognóstico (N) dos pacientes operados dessa neoplasia, mesmo com linfadenectomia.

Dos 481 linfonodos ressecados em 10 pacientes, foram obtidos 368 (76,50%) corados em diversas cadeias, principalmente na 1ª, seguida da 2ª e 3ª, com coloração da 4ª, principalmente do grupo nº 16, embora não se detectassem metástases nesse último grupo linfonodal, no paciente operado com ressecção desse grupo linfonodal (paciente nº 10).

Importa observar que a coloração linfonodal pelo CH40 não indica metástase neoplásica; por conseguinte, não é marcador de linfonodo metastático. Na literatura, OKAMOTO et al., 1999, também fazem referência a essa observação.

A intensidade e quantidade numérica de linfonodos corados de cada grupo são variáveis, havendo mais coloração, nos localizados mais próximos das infiltrações de CH40, independentemente de pertencer à 1ª ou 2ª cadeia. Tingem-se também os pertencentes à cadeia 3. As introduções de CH40, realizadas no corpo e fundo gástrico, tingem também os da cadeia 4. Não se determinou a porcentagem de coloração linfonodal em cada cadeia de linfonodos perigástricos, de acordo com os níveis acorados.

Nos relatos de TAKAHASHI et al., 1991, a prevalência de linfonodos corados no total de 2268 ressecados em 24 pacientes operados à D4, foi de 64,8% nos de cadeia 1; 65,4% nos de cadeia 2; 67,2% nos de cadeia 3; e de 88,2% nos de cadeia 4, não relatando a localização tumoral, importante para o fluxo linfático para determinados grupos linfonodais, carreador de metástases e de pigmentos de carbono ativado CH40.

Não foi observada coloração da serosa pelo CH40 em um paciente com linite plástica (paciente nº 4).

O tempo ideal entre introdução de CH40 no estômago e prevalência ótima de coloração linfonodal perigástrica ainda não foi determinada; nos nossos pacientes o intervalo foi de 3 a 10 dias do procedimento até a operação.

A linfadenocromatografia perigástrica com carbono ativado CH40, dirige e localiza os grupos linfonodais pela sua coloração, identificando-os com maior segurança devido sua coloração enegrecida, sensibilizando a equipe cirúrgica à prática da linfadenectomia por visualização direta dos linfonodos perigástricos.





## 6 CONCLUSÕES

1ª ➤ O procedimento com CH40 em 3 espécies de animais submetidos à experimentação, cães, coelhos e ratos, não mostrou toxicidade durante as observações clínicas.

2ª ➤ O corante derivado de carbono ativado, denominado de CH40, quando introduzido pela endoscopia gástrica, na submucosa peritumoral do estômago, decorridos 3 a 10 dias até a operação do câncer gástrico, obteve como conclusões:

a - a porcentagem de linfonodos perigástricos corados variou no presente estudo de 65,21% a 86,95%, com média de 76,50%.

b - num total de 481 linfonodos ressecados em 10 pacientes, a porcentagem de linfonodos com metástases foi de 14,13% (68 linfonodos). Destes 75,00% (51 linfonodos) estavam corados pelo CH40.

c - a coloração linfonodal com CH40 não é marcador de metástase tumoral.

d - a coloração linfonodal com CH40 não inviabiliza a sua análise histopatológica.



## REFERÊNCIAS

ABRÃO, A.; CAPPELLANO, R. S. L.; POSSIK, R. A. Câncer Gástrico: Análise de 533 casos operados há mais de 5 anos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 20, p.117-118, 1974.

ABRÃO, A.; POSSIK, R. A. Técnica das gastrectomias por câncer. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 23, p. 285-88, 1977.

ABREU, M. B. Resultados imediatos e tardios da gastrectomia parcial e total no câncer gástrico. Palestra realizada na Associação Paulista de Medicina em 1968. **Fundação Santos Lima Pró-Memória Médica do Paraná**. Prof Mário Braga de Abreu, Cirurgião Emérito – Médico Sacerdote, Biografia, Curitiba, PR, p. 549-553, 1986.

AIKOU, T.; NATUGOE, S.; TENABE, G.; BABA, M.; SHIMAZU, H. Lymph drainage originating from the lower esophagus and gastric cardia as measured by radioisotope uptake in the regional lymph nodes following lymphoscintigraphy. **Lymphology**, v. 20, n. 3, p. 145-151, 1987.

ALTMANN, D. A. O.; NOVO, F. C. F.; FERREIRA, E. A. B.- Influência da linfadenectomia radical (D2) na morbidade e mortalidade da ressecção curativa do câncer gástrico. **RCBC. Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 6, p. 335-340, nov./dez. 1999.

BEVILACQUA, R. G. Controvérsias, Linfadenectomia no Câncer Gástrico. Quando aplicá-la? **RCBC**, Boletim Informativo, Rio de Janeiro, Ano XXI, Julho/setembro, n. 109, p. 14-17, 2000.

BILLROTH, T. Offenes Schreiben an Herrn Dr. L. Wittelshöfer, Open letter to Dr. L. Wittelshöfer. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 31:162, 1881 **In: Landor, J. Silvergirl's Surgery, The Stomach**. Austin, Texas, USA, Silvergirl Inc, 1986, p. 49-51.

BONENKAMP, J. J. et al. Randomised Trial of Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer. **In: SIWERT, J. R. & Roder, J. D., ed. Progress in Gastric Cancer Research**. 1997. Monduzzi Ed. Bologna, 1997, p. 1111-1116.

CAMPORINI, S.; PAN CHACON, J. - Antrectomia: proporções da ressecção. **An. Paul. Med. Cir.**, v. 106, p. 1-14, 1979.

CHERNOMORSKY, S. Commentary: chromolymphography with "cholorophyll" revisited. **Lymphology**, v. 27, p. 146-147, 1994.

COELHO, F.R.G. A prevenção e detecção precoce do câncer. **Acta Oncol. Bras.**, v. 14, p.105-118, 1994.



COLIN-JONES, D. G.; LANGMAN, M. J. S.; LAWSON, D. M.; VESSEY, M. P. Cimetidine and gastric cancer; preliminary report from postmarketing surveillance study. **Br. J. Med.**, v. 285, p. 1311-1313, 1982.

CORREA, P. A human model of gastric carcinogenesis. **Cancer Res.**, v. 48, p. 3554-3560, 1988.

\_\_\_\_\_. The Epidemiology of gastric cancer. **Cancer. World J. Surg.**, v. 15, p. 228-234, 1991.

CUELLO, C.; CORREA, P.; MANSZEL, W.; GORDILLO, G.; BROWN, C.; ARCHER, M.; TAMMEMBAUM, S. Gastric cancer in Colombia. Cancer risk and suspect environment agents. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 57, p. 1015-1035, 1976.

GAMA-RODRIGUES, J. J.; BRESCIANI, C. J. C.; WAITZBERG, D. L.; MATSUDA, M.; IRIYA, K. Surgical management of gastric carcinoma extent of gastric resection and lymphadenectomy current trends and results. **ABCD. Arq. Bras. Cir. Dig.**, São Paulo, v. 1, p. 84-89, 1986a.

GUSSENBAUER, C.; von WINIWARTER, A. Partial gastric resection. Archiv für Chirurgie, 19:347, 1876. In: LANDOR, J. **Silvergirl's Surgery, The Stomach**, Austin, Texas, USA, Silvergirl Inc., 1986, p. 38-48.

HAGIWARA, A. Mitomicym C adsorbed to activated carbon particles as a new drug dosage form for cancer chemotherapy. **Akita J. Med.**, v. 10, p. 187-229, 1983. (em japonês).

HAGIWARA, A.; TAKAHASHI, T.; LEE, R. In vitro examination of mitomycin C adsorbed to small sized activated carbon particle. **Akita J. Med.**, v. 10, p. 419-422, 1984. (em japonês).

\_\_\_\_\_. Lymphatic high distribution of small sized carbon particle adsorbing mitomycin C. **Akita. J. Med.**, v. 11, p. 581-585, 1985. (em japonês)

HAGIWARA, A.; AHN, T.; UEDA, T.; TAKAHASHI, T. Anticancer agents adsorbed by activated carbon particles, a new form of dosage enhancing efficacy on lymphnodal metastases. **Anticancer Res.**, v. 6, p. 1005-1008, 1986.

HAGIWARA, A.; UEDA, T.; SATO, S. Reduced toxicity of mitomycin C in a new dosage form- mitomycin C adsorbed on activated carbon particles. **Japan Red Cross Medical J.**, v. 38, p. 17-20, 1986. (em japonês).

HAGIWARA, A.; TAKAHASHI, T.; UEDA, T. Activated carbon particles as anti-cancer drug carrier into regional lymph nodes. **Anticancer Design**, v.1, p. 313-321, 1987.

\_\_\_\_\_. Relation between suspension particle size and affinity to lymph. **Jpn. J. Lymphology**, v. 10, p. 51-53, 1987. (em japonês).

HAGIWARA, A.; TAKAHASHI, T.; UEDA, T.; OKU, N. Cancer chemotherapy administered by activated carbon particles and liposomes. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 9, p.319-150, 1989.

HAGIWARA, A.; TAKAHASHI, T.; SAWAI, K.; IWAMOTO, A.; SHIMOTSUMA, M.; YONEYAMA, C.; SEIKI, K.; ITOH, M.; SASABE, T.; LEE, M. Lymph nodal staining with newer carbon particle suspensions compared with India ink: experimental and clinical observations. **Lymphology**, v. 25, p. 84-89, 1992.

HIRAKI, Y.; AONO, K.; KOHNO, Y.; ORITA, K. Study of the lymph flow of the cardia by endoscopic RI-lymphograph with SPECT. **Radiat. Med.**, v. 5, n. 4, p. 107-111, 1987.

HINLE, P. Chromolymphography, lymph node surgery and detection of lymph node metastases: current state, **Lymphology**, v. 27, p. 111-113, 1994.

IMAGUNBAI, N. Macrolymphography in fourfold magnification. **Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi**, Japan, v. 31, n. 7, p. 785-800, 1971. (em japonês).

ISHIDA, O.; KOZUKDA, T.; UCHIDA, H.; TAJI, Y.; SONE, S. X-ray diagnosis of pancreatic and peripancreatic tumors by lymphangiography. **Rinsho Hoshasen**, Japan. Apr., v. 12, n. 4, p. 342-56, 1967.(em japonês).

ISOZAKI, H.; OKAJIMA, K.; FUJII, K.; NOMURA, E. Effectiveness of paraaortic lymph node dessection for advanced gastric cancer. **Hepato-Gastroenterol.**, v. 46, p. 549-554, 1999.

IZUMI, H.; HASHIMOTO, M.; LEE, M. Examination of lymphatics of the right colon cancer patient by means of activated carbon. **Jpn. J. Gastroenterol. Surg.**, v. 20, p. 2804, 1987. (em japonês).

JAPANESE CLASSIFICATION OF GASTRIC CARCINOMA, Japanese Research Society for Gastric Cancer, First English Edition, **Kanehara & Co., Ltda.**, Tokyo, Japan, 1995. 104p.

JRSGC - Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese Classification of Gastric carcinoma. English edition. Mitsuma, N.; Omori, Y. and Miwa, K. **Kanehara**, Tokyo, Japan, 1993.

\_\_\_\_ Japanese Research Society for Gastric Cancer: The General Rules for the Gastric Cancer. **Jpn. J. Surg.**, v. 3, p. 61-71, Japan, 1973.

KATO, M. Study on feeding arteries and lymphatic drainage of remnant stomach cancer and fine activated carbon particles. **Nippon Geka Gakkai Zasshi.**, Feb., v. 96, n. 2, p. 80-87, 1995. (em japonês).

KARANOV, S. I. Endoscopic indirect lymphography in gastric cancer. **Endoscopy**, v. 20, n. 5, p. 241-243, 1988.

KAWAJI, T. Lymph flow of the stomach and the lymph node metastasis of gastric cancer. **Igaku Kenkyu**, Japan. Jun., v. 53, n. 3, p. 127-154 Review. 1983. (em japonês).

KEEN, W. W. - The Cartwright Lectures on the Surgery of the Stomach. Lecture I. Gastrolisis, Gastrotomy and Gastrostomy. N.Y. Med. J. 67:629, 1898. In LANDOR, J. **Silvergirl,s Surgery, The Stomach**, Austin, Texas, USA, Silvergirl Inc, 1986 p. 28-29.

KIM, S.; CHOI, H.; KIM, Y.; HONG, S. Occurrence and Prognostic Implications of Lymph Node Micrometastases in Patients With Submucosal Gastric Cancer. In : N Y 2001, New York (U.S.A.), April 30-May 2, 2001, **4<sup>TM</sup> International Gastric Cancer Congress**, Editors: MURRAY F. BRENNAN, MD, FACS and MARTIN S. KARPEH, JR. MD, FACS. International Gastric Cancer Association, IGCA, Monduzzi Editore, International Proceedings Division, N.Y., U.S.A., 2001, p. 165-169.

KOBAYASI, S. Controvérsias, Linfadenectomia no Câncer Gástrico. Quando aplicá-la? **RCBC., Rev. Col. Bras. Cir.**, Boletim Informativo, Rio de Janeiro, ano XXXI-julho/setembro, n. 109, p. 12-13, 2000.

KODAMA, Y. ; SUGUIMACHI, K.; SOEJIMA, K.; MATSUSAKA, T.; INOKUCHI, K. - Evaluation of Extensive Lymph Node Dissection for Carcinoma of the Stomach. **World J SURG.**, v. 5, p. 241-248, 1981.

KODERA, Y.; YAMAMURA, Y.; SHIMIZU, Y.; TORII, A.; HIRAI, T.; YASUI, K.; MORIMOTO, T.; KATO, T.; KITO, T.-Lack of Benefit of Combined Pancreaticosplenectomy in D2 Resection for Proximal Third Carcinoma. **World J. Surg.**, v. 21, p. 622-628, 1997.

KORENAGA. D. J. et al. Long Term Survival in Japanese Patients with far Advanced Carcinoma of the Stomach. **World J Surg.**, v. 12, p. 236-240, 1988.

KUNIZAKI, S.; SHIMADA, H.; YAMAOKA, H.; WAKASUGI, J. Significance of para-aortic lymph node dissection in advanced gastric cancer. **Hepato-Gastroenterol.**, v. 46, p. 2635-2642, 1999.

LANDOR, J. **The Stomach. Silvergirl Inc.**, Austin, Texas, USA, 1986.

LOPASSO, F. P. Câncer Gástrico: Linfadenectomia, Técnica, Padronização e Resultados. In: Câncer do Estômago, Aspectos Atuais de Diagnóstico e Tratamento, vários editores, vários autores. Associação Brasileira de câncer Gástrico, ABCG, São Paulo, SP, BR. p. 190, 2002.

MARUYAMA, K. Incidence of metastasis and five years survival rate of patients with metastasis of each lymph node group. In: MARUYAMA, K. **Surgical treatment and end results of gastric cancer**, National Cancer Center, Tokyo, Japan, 1985, p. 24-25.

\_\_\_\_\_ The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analysis. **Scand. J. Gastroenterol.**, 22 (suppl. 133) : p. 63-68, 1987.

\_\_\_\_ et al. Progress in Gastric Cancer Surgery in Japan and its limits of Radicality. **World J Surg.**, v. 11, p. 418-425, 1987.

\_\_\_\_ et al. Lymph Node Metastases of Gastric Cancer: General Pattern in 1931 patients. **Ann Surg.**, v. 210, p. 596-600, 1989.

MARUYAMA, K.; SASAKO, M.; KINOSHITA, T.; SANO, T.; KATAI, H.; OKAJIMA, K. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. **World J. Surg.**, 19:532-536, 1995.

MERINO, F.; ARENDS, T.; RAMIREZ-MEDINA, A. V.; RAMIREZ-DUQUE, P.; OLIVER, W. Immunological and epidemiological studies in a venezuelan population with a high frequency of gastric. **Medicina**, v. 37, p. 9-20, 1977.

MINATO, H.; SAWAI, K.; TAKAHASHI, T.; YAMAGUCHI, T.; HAGIWARA, A.; YAMAGUCHI, M.; SAKAKIBARA, T.; FUJIOKA, T.; OBARA, M.; YADA, Y. Survival of patients with gastric cancer treated with intra-lymph nodal injec carbon particles absorbed mitomycin C. **Gan To Kagaku Ryobo**, v. 21, n. 13, p. 2263-2265, 1994. (em japonês).

MIRRA, A. P. & FRANCO, E. L. **Cancer mortality in São Paulo**, Brazil. São Paulo : LICR, 1987. (Cancer Epidemiology Monography, Series, nº 3).

MONTORI, A.; PASTORINI, C.; VICECONTE, G. W.; PIETROPAOLO, V. Transgastric lymphadenography. **Minerva Chir.**, Italian. Jun., v. 34, n. 12, p. 953-964. 1979. (em italiano).

MUTO, M.; MAKI, T.; MAJIMA, S.; YAMAGUCHI, I. Improvement in the end-result of surgical treatment of gastric cancer. **Surgery**, v. 63, p. 229-235, 1968.

NAKANE, Y.; OKAMURA, S.; MASUYA, Y.; OKUMURA, S. Incidence and prognosis of para-aortic lymph node metastasis in gastric cancer. **Hepato-Gastroenterol.**, v. 45, p. 1901-1906, 1998.

NETTER, F.H.; CLIFFTON, E.; POPPER, H. Anatomy of the stomach and duodenum. In: Netter, F. H. **The CIBA collection of medical illustrations**. New York. CIBA. Third Printing, v. 3, p. 49-65, 1971.

NOGUCHI, Y. et al. Radical Surgery for Gastric Cancer. A Review of the Japanese Experience. **Cancer**, v. 64, p. 2053-2062, 1989.

OGUIHARA, A.; SHIMOMA, M.; TAKAHASHI, T.; TOKUDA, H.; TAKAHASHI, S. Aplicação de novo método de coloração de linfáticos para linfadenectomia ampliada. Aplicação na cirurgia de câncer gástrico. **Rev. Jap. Cir. Ap. Dig.**, v. 20, p. 730-725, Kiyoto, Japan, 1983. (em japonês).

OKAMOTO, K.; SAWAI, K.; MINATO, H.; YADA, H.; SHIRAZU, M.; SAKAKURA, C.; OTSUJI, E.; KITAMURA, K.; TANIGUCHI, H.; HAGIWARA, A.; YAMAGUCHI, T.; TAKAHASHI, T. Number and Anatomical Extent of Lymph Node Metastases in Gastric



Cancer. Analysis Using Intra-lymph Node Injection of Activated Carbon Particles (CH40). *Jpn. J. Clin. Oncol.*, Feb., v. 29, n. 2, p.: 74-77, 1999.

OTAKE, H.; MATSUOKA, S.; OIKAWA, M.; SUZUKI, T.; SYO, T. The role of diagnostic radiology including lymphography in malignant lymphomas. *Australas. Radiol.*, v. 16, n. 3, p. 303-310, 1972.

PAULINO, F. & ROSELLI, A. Early gastric cancer: report of twenty five cases. *Surgery*, v. 85, p. 171-176, 1979.

PINOTTI, H. W. **Câncer do Estômago. Roteiro de Trabalho para Cirurgião**, 95p. Circulação Interna. HC da Fac. Med. da Univ. São Paulo. Discipl. de Cir. do Ap. Dig. São Paulo, 1997.

POTT, P. Cirurgical observation relative to cancer of the scrotum. **In: Classics in oncology**. New York, American Cancer Society, 1987.

POSSIK, R. **Fatores Prognósticos no Câncer Gástrico**, São Paulo, 1990, 98 f. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) - Faculdade de Medicina de São Paulo - USP.

PROLLA, J. C.; DIETZ, J. ; BARCELOS, L. B. Aspectos epidemiológicos do câncer do estômago no Rio Grande do Sul, Brasil. 1970-1980. *Rev. AMRIGS*, v. 28, p 15-23, 1984.

PRUDENTE, A. & MIRRA, A. P. Gastric cancer in japanese people living in Brazil. *Acta Union Int. Cancer*, v. 17, p. 851-857, 1961.

REDDY, B. S.; COHEM, L. A.; McCOY, D.; HILL, P. ; WEISBURGER, J. H. ; WYNDER, E. L. Nutrition and its relationship to cancer. *Adv. Cancer Res.*, v. 32, p. 273-345, 1980.

REMINE, W. H. & PRIESTKEY, J. T. Trends in Prognosis and Surgical. Treatment of cancer of the Stomach. *Ann Surg.*, v. 163, p. 736-745, 1966.

\_\_\_\_\_. Long Term Survival after Surgery for Carcinoma of the Stomach. *Am. J. Surg.*, v. 117, p. 177-184, 1969.

RESOLUÇÃO CNS Nº 251/97, de 07 de Agosto de 1997, homologado nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de Novembro de 1991, pelo CARLOS CÉSAR DE ALBUQUERQUE - Presidente do Conselho e Ministro do Estado da Saúde. Fonte: **Diário Oficial da União**, 23/09/97, Seção I, pág. 21117.

ROBERTSON, C. S. A Prospective Randomized Trial Comparing R1 Subtotal Gastrectomy with R3 Total Gastrectomy for Antral Cancer. *Ann. Surg.*, v. 220, p. 176-182, 1994.

ROUKOS, D. H. A Critical Evaluation of Effectivity of Extended Lymphadenectomy in Patients with Carcinoma of the Stomach. *Cancer Res. Clin. Oncol.*, v. 116, p. 307-313, 1990.

ROUVIÈRE, H. Circulação Linfática do Estômago, **In:** Câncer do Estômago, Roteiro de Trabalho para o Cirurgião, Prof. Dr. Henrique Walter Pinotti, Circulação Interna do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, São Paulo, p. 12-21, 1997. baseada no ROUVIÈRE, H. "Anatomie des Lymphatiques de l'homme", **Masson et Cie Editeurs**, Paris, 1932.

RUDING, R.; HIRDES, W. H. - Extent of the gastric antrum and its significance. **Surgery**, 53:743, 1963

SAIHARA, T. Clinical studies on the lymph flow of the stomach by radioisotope lymphography, with special reference to a comparison with lymph node metastasis of stomach cancer. **Igaku Kenkyu.**, Japan. May., v. 54, n. 5, p. 447-471, 1984. (em japonês).

SANO, T.; KATAI H.; SASAKO, M.; MARUYAMA, K. Gastric lymphography and detection of sentinel nodes. **Recent Results Cancer Res.**, v. 157, p. 253-258, 2000.

SANTORO, E.; CARLINI, M.; CARBONI, F.; LEPIANE, P.; GUADAGNI, F.; MOTTOLESE, M. Sentinel node in gastric cancer surgery. Preliminary results. Dep. of Sur., Regina Elena Cancer Institute, Rome, Italy. **In:** N Y 2001, New York (U.S.A.), April 30- May 2, **4<sup>TM</sup> International Gastric Cancer Congress**, 2001, abstract # 624, p.677.

SANTOS, R. F. Arnaldo Vieira de Carvalho e a gastrectomia total. **Gastroenterologia Contemporâneo**, v. 4, n. 1, p. 10-15, 2000.

SASAKO, M.; SANO, T.; KATAI, H.; MARUYAMA, K. Radical Surgery. **In:** SUGIIMURA, T.; SASAKO, M. **GASTRIC CANCER**, Oxford New York Tokyo, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1997. p. 221-248.

SATO, E.; SASANO, N.; SATO, T.; KIKUCHI, K. Microlymphangiography of human gastric mucosa for the interpretation of early spread of gastric cancer. **Tohoku J. Exp. Med.**, Japan. Feb., v. 59, n. 2, 135-153, 1973.

SAWAI, K.; FUJII, K.; TOKUDA, H. Study of lymphatic flow from mammary gland to Rotter lymph node by application of activated carbon emulsion. **Japan J. Surg.**, v. 86, p. 1560, 1985. (em japonês).

SAWAI, K.; SEIKI, K.; TANIGUCHI, H.; YOKOYA, T.; HAGIWARA, A.; YAMAGUCHI, T.; TAKAHASHI, T. Rationalization of lymph node dissection for gastric cancer using small sized activated carbon particles adsorbing absolute ethanol. **Nippon Geka Gakkai Zasshi**, v. 90, p. 1310-1313, 1989. (em japonês).

SCHACHT, U.; JÜNEMANN, A.; BECKER, H. J.; HUTH, F.; MOSCHINSKI, D.; PALOMBA, P. P. Preliminary results of lymphography of human stomach: a method for demonstrating gastric lymph nodes by endoscopic injection of lipiodol ultrafluid. **Deutsche Med. Wochenschr.**, German. Mar., v. 99, n. 13, p. 616-618, 1974. (em alemão).

SCHACHT, U.; JÜNEMANN, A.; BECKER, H. J.; HUTH, F.; PALOMBA, P. P.; KREMER, K. Result of gastric lymphography with particular reference to gastric carcinoma. **Deutsche Med. Wochenschr.**, German. May., v. 7, n. 101(19), p. 725-729, 1976. (em alemão).

SIWERT, J. R.; BOTTCHER, K.; RÖDER, J. D.; BUSCH, R.; HERMANECK, P.; MEYER, H. J. and German Gastric Carcinoma Study Group. Prognostic relevance in systematic lymph-node dissection in gastric carcinoma. **Br J Surg.**, v. 80, p. 1015-1018, 1993.

SIWERT, J. R.; BOTTCHER, K.; STEIN H. J.; RÖDER, J. D. and German Gastric Carcinoma Study Group. Relevant Prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Study. **Ann Surg.**, v. 228, p. 449-461, 1998.

SNELL, F. D. and ETTRE, Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis. **Inter Science Publishers**, New York, v. 8, p. 139-161, 1969.

SOGA, J. A statistical evaluation of advancement in gastric cancer surgery with special reference to the significance of lymphadenectomy for cure. **World J Surg.**, v. 12, p. 398-395, 1988.

SOLOMONS, T. W. G. Um estudo de compostos de carbono, **In: SOLOMONS, Química Orgânica**, Livros Técnicos e Científicos Editora S.A. Rio de Janeiro, RJ, 1982, p. 1-3.

SUGIIMURA, T.; SASAKO, M. **Gastric Cancer**, New York. USA. Oxford University Press Inc., 1997.

TAKAHASHI, T.; HAGIWARA, A. Treatment of lymph node metastasis and peritoneal disseminated metastasis by anticancer agents adsorbed on activated carbon. **Asian Med. J.**, v. 32, p.175-178, 1989.

TAKAHASHI, T.; SAWAI, K.; HAGIWARA, A.; TAKAHASHI, S.; SEIKI, K.; TOKUDA, H. Type-Oriented Therapy for Gastric Cancer Effective for Lymph Node Metastasis: Management of Lymph Node Metastasis Using Activated Carbon Particles Adsorbing an Anticancer Agent. **Seminars in Surgical Oncology.**, v. 7, p. 378-383, 1991.

TEMKIN, O. Merrem's Youthful Dream. The Early History of Experimental Pylorotomy. *Bull. Hist. Med.* 31:29, 1957. **In: LANDOR, J., Silvergirl's Surgery, The Stomach**, Austin, Texas, USA, Silvergirl Inc, 1986, p. 3-6.

T.N.M. UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER -T. N. M., Classification of malignant tumors. Geneva, U.I.C.C., 1978.

TESTUT, L.; LATARJET, A. Linfáticos **In: TESTUT, L.; LATARJET, A. Tratado de Anatomía Humana**, Lyón, França, Salvat Editores, S. A., 1954, p. 237-240.

UCHIDA, H. The gastric and extragastric visceral lymphography. **Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi**, Japan. Jun., v. 31, n. 3, p. 259-285. 1971. (em japonês).

UESAKA, K.; YASUI, K.; MORIMOTO, T.; TORII, A.; YAMAMURA, Y.; KODERA, Y.; HIRAI, T.; KATO, T. e KITO, T. Visualization of routes of lymphatic drainage of the gall bladder with a carbon suspension. **J. Am. Coll. Surg.**, Oct., v. 183, n. 4, p. 345-350, 1996.

VARELA, S. A.; TROITINO, P. R.; SACEDA, G.B.P. Etiopatogenia del cáncer gástrico. **Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.**, v. 74, p. 179-182, 1988.

VOJTISEK, V.; KASALICKY, B. ; HAASOVA, A. ; PUCHTA, V. ; CHLUMSKA, A. Colored lymphography in abdominal surgery. **Zentralbl Chir.**, v. 92, p. 26a Pt2, 1967. German. (em alemão).

WEINBERG, J. & GREANEY, E. M. Identification of regional lymph nodes by means of a vital staining dye during surgery of gastric cancer. **Surg. Gynec. & Obst.**, v. 90, p. 561-567, 1950.

YOKOTA, T.; SAITO, T.; NARUSHIMA, Y.; IWAMOTO, K.; IIZUKA, M.; HAGIWARA, A.; SAWAI, K.; KIKUCHI, S.; KUNII, Y.; YAMAUCHI, H. Lymph-node staining with activated carbon CH40: a new method for axillary lymph-node dissection in breast cancer. **Can J Surg**, Jun;43(3):191-6, 2000.

YAMAMOTO, T. & KATO, M. Two major histological types of gastric carcinoma among the fixed population of Hiroshima and Nagasaki. **Gann**, v. 62, p. 381-387, 1971.

YOSHIOKA, S.; TSUJINAKA, T.; FUJITANI, K.; HIRAO, M.; TAKEDA, Y.; SHIN, E.; MISHIMA, H.; HASUIKE, Y.; NISHISHO, I.; SAWAMURA, T. Indication for Para-Aortic Lymph Node Dissection on Patients With Advanced Gastric Cancer. In: N Y 2001, New York (U.S.A.), April 30- May 2, 2001, **4<sup>th</sup> International Gastric Cancer Congress**, Editors: MURRAY F. BRENNAN, MD, FACS and MARTIN S. KARPEH, JR. MD. , FACS, International Gastric Cancer Association, IGCA, Monduzzi Editore, International Proceedings Division, N.Y., 2001, p. 903-907.





## ANEXO 1

### PROTOCOLO DE ESTUDO DE LINFADENOCROMATOLOGRAFIA PERIGÁSTRICA COM CARBONO ATIVADO (CH40).

Protocolo de estudo metodológico de tingimento do sistema linfático perigástrico, com um produto químico derivado de carbono ativado, denominado CH40, introduzido por endoscopia na submucosa gástrica peritumoral, em portadores de câncer gástrico, com objetivo de sensibilizar as linfadenectomias nas operações de estômago em seres humanos.

#### IDENTIFICAÇÃO:

Nome:.....idade.....sexo.....

Naturalidade.....procedência.....etnia.....

#### ENDOSCOPIA:

Data.....local.....nº registro.....

Diagnóstico endoscópico.....

Diagnóstico topográfico da lesão (AMC: PC/GC/PA/PP).....

Diagnóstico histopatológico (biópsias).....

#### CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO:

se afirmativo: data.....local.....

#### RE-ENDOSCOPIA:

Data.....local.....nº registro.....

Introdução de CH40: quantidade em ml: total.....nº punções.....

Endofotos, sim ( ) não ( ); videofilmagem, sim ( ) não ( )

Confirmação topográfica da lesão (AMC, PC/GC/PA/PP).....

#### OPERAÇÃO:

Data.....local.....nº registro.....

Tipo de operação.....

#### LINFADENECTOMIA:

D1( ), D2( ), D3( ), D4( ). Extensão (órgãos):.....

TOTAL DE LINFONODOS DISSECADOS: ( ), TOTAL DE TINGIDOS ( )

Grupo1( ); 2( ); 3( ); 4sa( ); 4sb( ); 4d( ); 5( ); 6( ); 7( ); 8( ); 9( ); 10( ); 11p( ); 11d( ); 12( ); 13( ); 14V( ); 14A( ); 15( ); 16a1 e a2( ); 16b1 e b2; 17( ); 18( ); 19( ); 20( ), outros( )

ESTADIAMENTO TNM: T.....T1( ); T2( ); T3( ); T4( ); TX( )

N.....N0( ); N1( ); N2( ); N3( ); N4( )

M.....M0( ); M1( )

ESTADIAMENTO TNMPH: + H.....H0( ); H1( ); H2( ); H3( )

P.....P0( ); P1( ); P2( ); P3( )

S.....S0( ); S1( ); S2( )

ESTADIAMENTO DEFINITIVO ( anatomopatológico): pTNM:

Ia ( ); Ib ( ); II ( ); IIIa ( ); IIIb ( ); IVa ( ); IVb ( )

## ANEXO 2

## TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO PARA UTILIZAÇÃO DE CH40, VIA ENDOSCÓPICA, INJETANDO-SE NA SUBMUCOSA DE ESTÔMAGO, PARA COLORAÇÃO DE LINFONODOS (“GÂNGLIOS”) PERIGÁSTRICO, POR OCASIÃO DA OPERAÇÃO, AUXILIAR NAS SUAS RESSECÇÕES (RETIRADAS).

Eu,.....anos  
 R.G. nº.....natural de.....  
 residindo atualmente em.....  
 abaixo, assino, com testemunha... (Sr, Sra.).....  
 R.G nº.....ou doc/ equivalente.....  
 este documento após lido, compreendido e estar devidamente esclarecido sobre o presente termo e ciente das seguintes condições abaixo:

- Que me foi amplamente explicado sobre a natureza do procedimento cirúrgico,
- Que serei submetido a nova endoscopia para introdução na parede de estômago de um produto químico derivado de carbono ativado intitulado CH40,
- Que o objetivo é colorir os linfonodos (“gânglios”) em redor do estômago,
- Que a identificação poderá melhorar na ressecção dos mesmos no ato operatório,
- Que o produto químico a utilizar-se não apresentou nenhuma reação colateral evidenciável em animais de pesquisa, porém que em seres humanos poucas referências são encontradas na literatura,
- Que serei protocolado na Pesquisa Clínica,
- Que desde já autorizo a divulgação pelos meios científicos permitidos,
- Que serei respeitado segundo Código de Ética Médica, Capítulo XXII, que versa sobre pesquisa médica e que também versa sobre artigos vedados aos médicos, (“elucidação apresentatória”),
- Que a minha identificação será sigilosa e será garantida em siglas e números,
- Que jamais tentarei, por nenhum meio, prejudicar os profissionais envolvidos no meu tratamento, por tratar-se de possível importância adicional na melhora prognostica terapêutica (tratamento),
- Que os profissionais médicos estão obrigatoriamente registrados e regulamentados no Conselho Regional de Medicina do Paraná (CRM) e suas especialidades registradas,
- Que tenho liberdade de recusar a participar ou retirar esse consentimento,
- Que atualmente em pleno gozo de minhas faculdades de inteligência e vontade, tenho condições de livremente e sem nenhuma espécie de coação, decidir com absoluta liberdade sobre essa autorização, e ASSINO ESSE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO.

Local, data.....

.....  
 (ass. paciente)

.....  
 (ass. testemunha)

.....  
 ( R.G. nº.)

.....  
 (R.G. nº.)

**ANEXO 3****DEPOIMENTO DO PATOLOGISTA SOBRE EXAME HISTOPATOLÓGICO DOS LINFONODOS CORADOS PELO CH40, PRINCIPALMENTE QUANTO AO DIAGNÓSTICO DE METÁSTASES NOS MESMOS.****LAPAM - Laboratório de Patologia de Maringá**

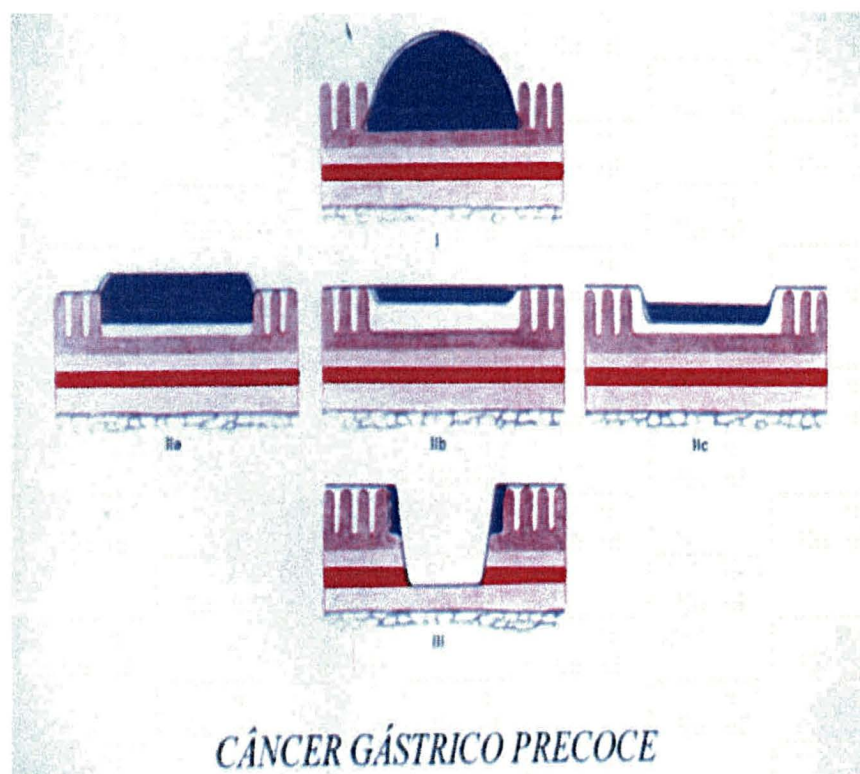
ANATOMIA PATOLÓGICA E CITOLOGIA

Dr. Hugo Meister - Patologista - CRM 3610

Rua Néo Alves Martins, 3341 - Fone: (44) 224-5511 - Maringá - Paraná

"A presença do pigmento do CH40 nos preparados histológicos dos linfonodos com ou sem metástases é facilmente detectado sob a forma de fina granulação negra ou formando condensações grosseiras. Em nenhum caso a quantidade do pigmento foi suficiente para obscurecer ou dificultar a detecção de células neoplásicas metastáticas".

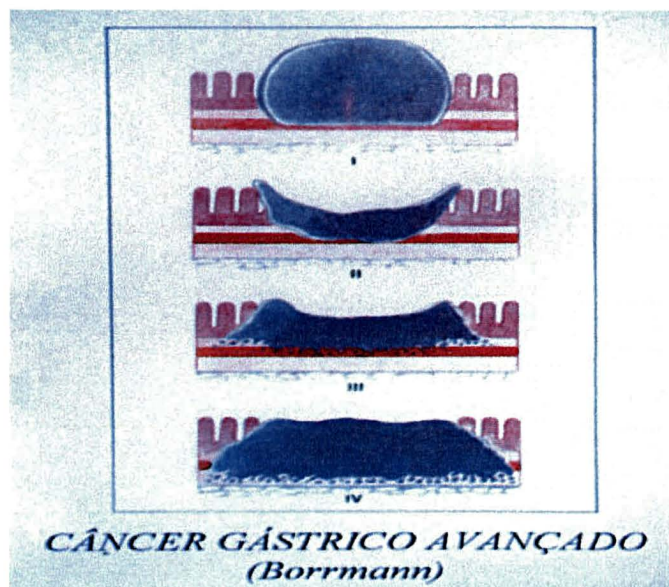


**ANEXO 4****APRESENTAÇÃO GRÁFICA DE CÂNCER GÁSTRICO PRECOCE.**

A parte escura representa a neoplasia.

## ANEXO 5

### APRESENTAÇÃO GRÁFICA DE CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO.



## ANEXO 6

### CLASSIFICAÇÃO MACROSCÓPICA DE BORRMANN PARA O CÂNCER GÁSTRICO AVANÇADO.



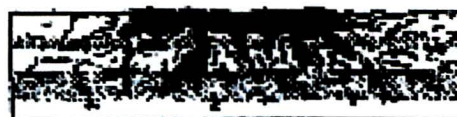
**Tipo 1: polipóide**



**Tipo 2: ulcerado**



**Tipo 3: ulcerado e infiltrativo**



**Tipo 4: infiltrativo.**

**ANEXO 7****ESTADIAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO SEGUNDO CRITÉRIO TNM  
DA UICC “UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER” E AJCC  
“AMERICAN JOINT CANCER COMMITTEE”.**

Estádio Ia: T1, N0, M0

Ib: T1, N1, M0  
T2, N0, M0

Estádio II: T1, N2, M0  
T2, N1, M0  
T3, N0, M0

Estádio IIIa: T2, N2, M0  
T3, N1, M0  
T4, N0, M0

IIIb: T3, N2, M0  
T4, N1, M0

Estádio IV: T4, N2, M0  
Qualquer T, N e M1

**ANEXO 8**

**ESTADIAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO SEGUNDO CRITÉRIO  
TNMPH DA JRSGC “JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR GASTRIC  
CANCER”.**

Estádio Ia: T1, N0, M0, P0, H0

Ib: T1, N1, M0, P0, H0  
T2, N0, M0, P0, H0

Estádio II: T1, N2, M0, P0, H0  
T2, N1, M0, P0, H0  
T3, N0, M0, P0, H0

Estádio IIIa: T1, N3, M0, P0, H0  
T2, N2, M0, P0, H0  
T3, N1, M0, P0, H0  
T4, N0, M0, P0, H0

Estádio IIIb: T2, N3, M0, P0, H0  
T3, N2, M0, P0, H0  
T4, N1, M0, P0, H0

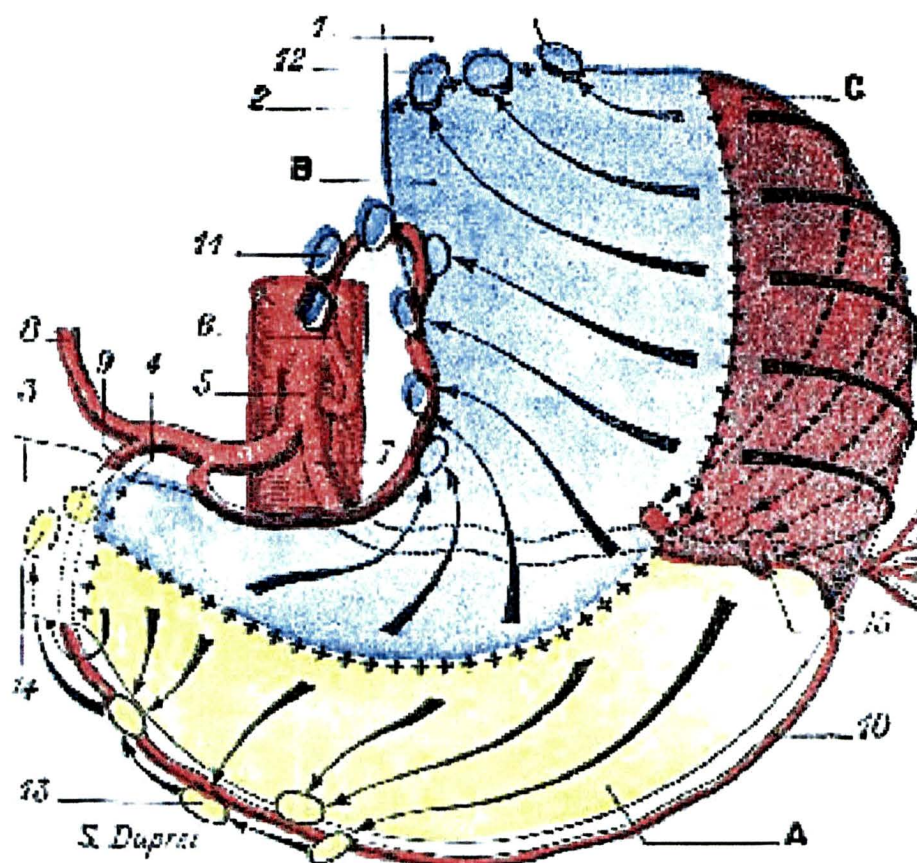
Estádio IVa: T3, N3, M0, P0, H0  
T4, N2, M0, P0, H0  
T1, T2, T3/N0, N1, N2/M0, P0/H1  
T1, T2, T3/N0, N1, N2/M0, P1/H0

Estádio IVb: Outros casos, com M1.



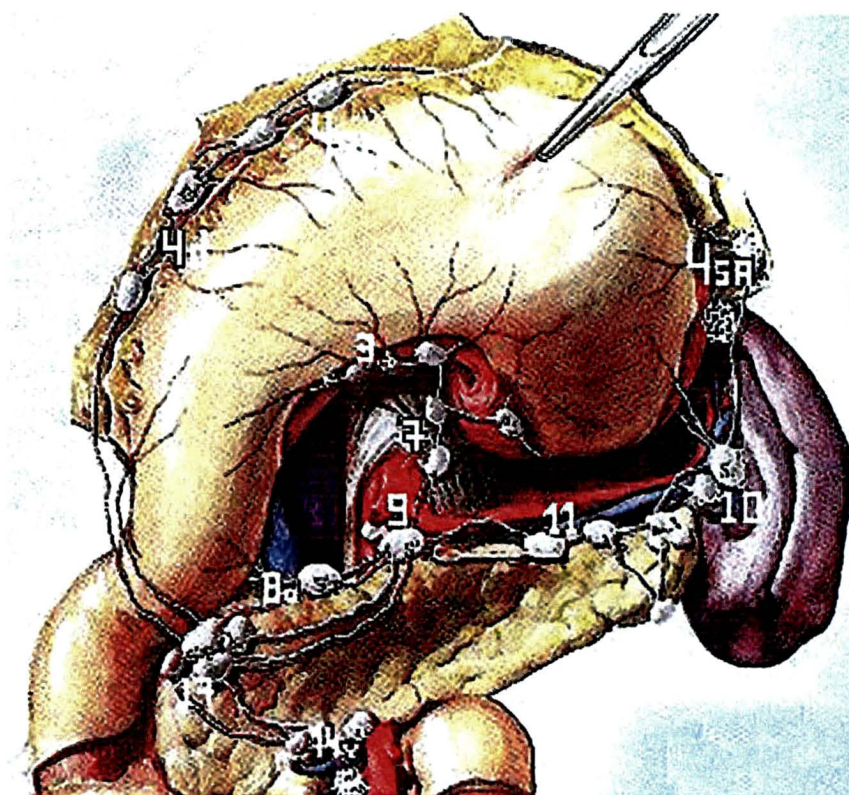
## ANEXO 9

**OS COLETORES LINFÁTICOS DO ESTÔMAGO: FIGURA  
ESQUEMÁTICA DOS LINFÁTICOS COM SEUS LINFONODOS (TESTUT E  
LATARJET).**



## ANEXO 10

## DRENAGEM LINFÁTICA DO ESTÔMAGO (NETTER).



## ANEXO 11

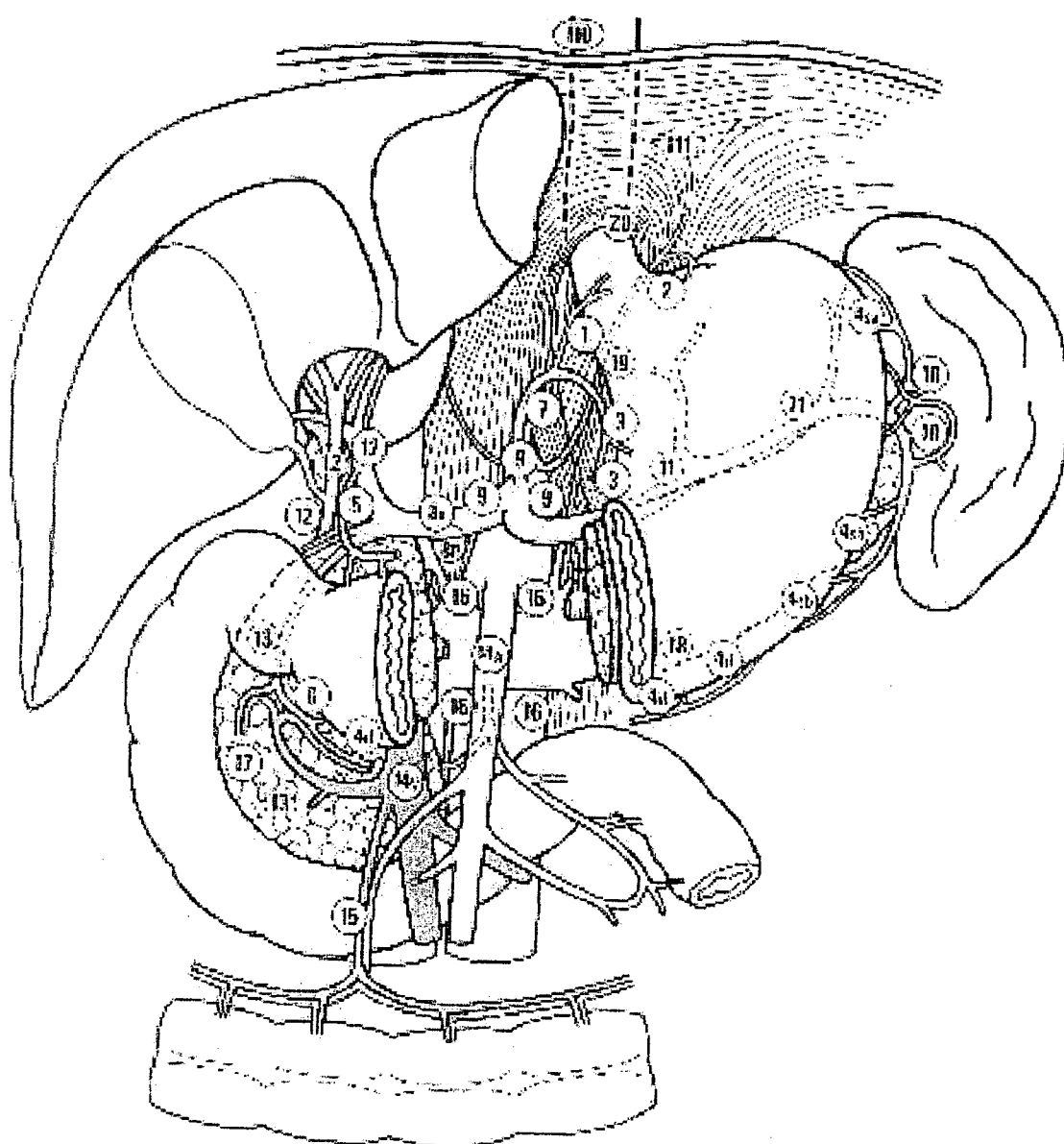
**GRUPOS LINFONODAIS PERIGÁSTRICOS CONFORME JRSGC.**

| Grupos | Localizações   |
|--------|--|
| 1-     | Linfonodos para cardíacos direitos.  |
| 2-     | Linfonodos para cardíacos esquerdos.   |
| 3-     | Linfonodos ao longo da pequena curvatura   |
| 4-     | Linfonodos ao longo da grande curvatura  |
| 4sa    | Linfonodos no trajeto dos vasos curtos   |
| 4sb    | Linfonodos no trajeto dos vasos gastroepiplóico esquerdo   |
| 4d     | Linfonodos no trajeto dos vasos gastroepiplóico direito  |
| 5-     | Linfonodos suprapilórico   |
| 6-     | Linfonodos infrapilórico   |
| 7-     | Linfonodos no trajeto da artéria gástrica esquerda   |
| 8-     | Linfonodos no trajeto da artéria hepática comum  |
| 8a     | Linfonodos ántero superior   |
| 8p     | Linfonodos posterior   |
| 9-     | Linfonodos ao redor do tronco celíaco  |
| 10-    | Linfonodos do hilo lienal (esplênico)  |
| 11-    | Linfonodos no trajeto da artéria lienal (esplênica) p- proximal, d- distal   |
| 12-    | Linfonodos do ligamento hepatoduodenal   |
| 12a    | Linfonodos anteriores  |
| 12p    | Linfonodos posteriores   |
| 13-    | Linfonodos posteriores à superfície da cabeça pancreática  |
| 14-    | Linfonodos da região dos vasos mesentérios   |
| 14A    | Linfonodos ao redor da artéria mesentérica   |
| 14V    | Linfonodos ao redor da veia mesentérica  |
| 15-    | Linfonodos na trajetória da cólica média   |
| 16-    | Linfonodos ao redor da aorta abdominal   |
| 16 a1  | Linfonodos entre hiato aórtico diafragmático e a margem superior do troco celíaco                                    |
| 16 a2  | Linfonodos aórticos entre a margem superior do tronco celíaco e margem inferior da veia renal esquerda               |
| 16 b1  | Linfonodos aórticos entre a margem inferior da veia renal esquerda e margem superior da artéria mesentérica inferior |
| 16 b2  | Linfonodos aórticos entre a margem superior da artéria mesentérica inferior e a bifurcação aórtica.                  |
| 17-    | Linfonodos da superfície anterior da cabeça pancreática  |
| 18-    | Linfonodos ao longo da margem inferior do pâncreas   |
| 19-    | Linfonodos infradiafragmáticos.  |
| 20-    | Linfonodos no hiato esofagiano diafragmático   |

## ANEXO 12

**GRUPOS LINFONODAIS PERIGÁSTRICOS -REPRESENTAÇÃO  
ESQUEMÁTICA JAPANESE CLASSIFICATION OF GASTRIC  
CARCINOMA.**

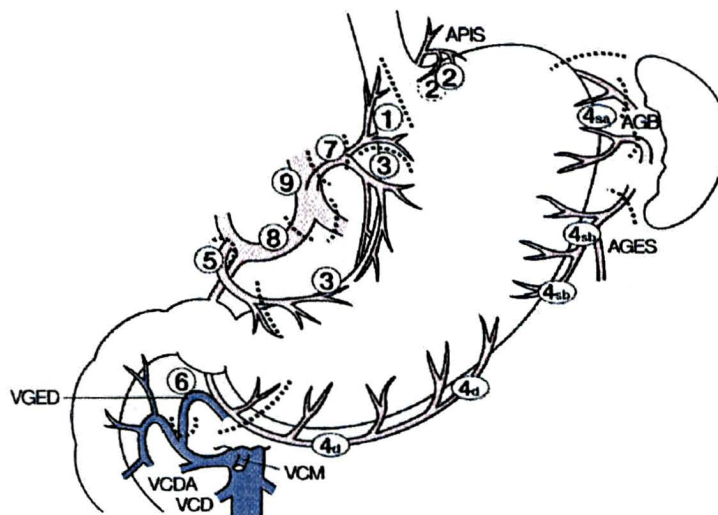
**Japanese Research Society for Gastric Carcinoma  
First English Edition.**





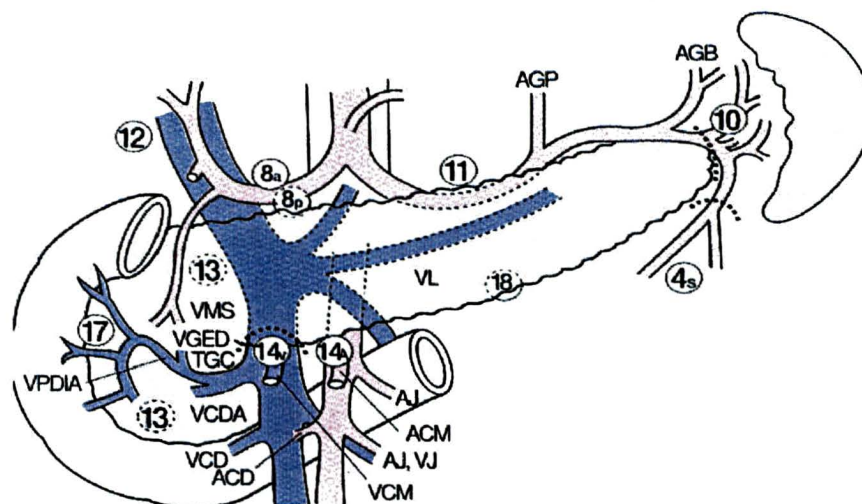
## ANEXO 13

**REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA DISTRIBUIÇÃO DE GRUPOS DE LINFONODOS PERIGÁSTRICOS NAS 1ª E 2ª CADEIAS (JRSGC).**

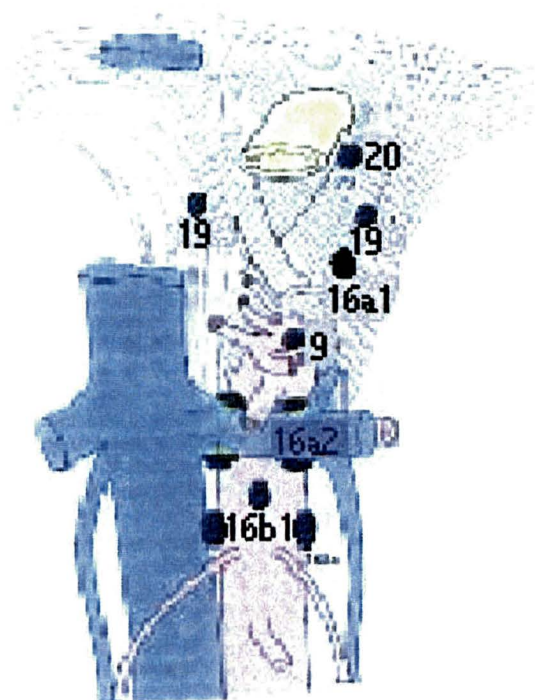
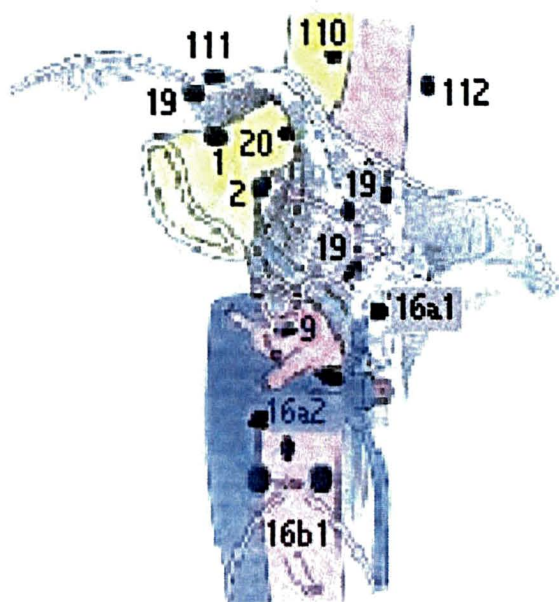


## ANEXO 14

**REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA DISTRIBUIÇÃO DE GRUPOS DE LINFONODOS PERIGÁSTRICOS NA 3ª E 4ª CADEIAS (JRSGC).**



APIS: art. frênica inferior    VCM: veia cólica média    VP: veia porta  
 AGB: art. gástrica curta    VCD: veia cólica direita    VL: veia lienal  
 AGES: art. gastroepiplóica esquerda    VJ: veias jejunais    VMS: veia mes. sup.  
 VGED: veia gastroepiplóica direita    AGP: art. gástrica posterior    ACM: art. cólica média  
 VCDA: veia cólica direta acessória    AHC: art. hepática comum    AJ: art. jejunais  
 VPDIA: veia pancreatoduodenal inf. anterior    TGC: tronco gastrocólico

**ANEXO 15****REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA DISTRIBUIÇÃO DE GRUPOS DE LINFONODOS DAS 3ª E 4ª CADEIAS (JRSGC).**

**ANEXO 16****DRENAGEM LINFÁTICA GÁSTRICA CONFORME LOCALIZAÇÃO TUMORAL (JRSGC).****LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR GÁSTRICO: AMC, MAC, MCA, CMA:**

- |          |   |
|----------|---|
| Cadeia 1 | Grupos de linfonodos N°s: 1, 2, 3, 4sa, 4sb, 5, 6.                                      |
| Cadeia 2 | Grupos de linfonodos N°s: 7, 8 a, 9, 10, 11.  |
| Cadeia 3 | Grupos de linfonodos N°s: 8p, 12, 13, 14V, 20.  |
| Cadeia 4 | Grupos de linfonodos N°s: 14A, 15, 16 a1, 16 a2,<br>16 b1, 16 b2, 17, 18, 19, 110, 111. |

**LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR GÁSTRICO: A, AM, AD:**

- |          |   |
|----------|---|
| Cadeia 1 | Grupos de linfonodos N°s: 3, 4sb, 4d, 5, 6.   |
| Cadeia 2 | Grupos de linfonodos N°s: 1, 7, 8a, 9.  |
| Cadeia 3 | Grupos de linfonodos N°s: 8p, 11, 12, 13, 14V.  |
| Cadeia 4 | Grupos de linfonodos N°s: 2, 4sa, 10, 14 A, 15,<br>16 a1, 16 a2, 16 b1, 16 b2, 17, 18, 19, 20 |

**LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR GÁSTRICO: M, MA**

- |          |   |
|----------|---|
| Cadeia 1 | Grupos de linfonodos N°s: 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6.  |
| Cadeia 2 | Grupos de linfonodos N°s: 7, 8 a, 9, 11.  |
| Cadeia 3 | Grupos de linfonodos N°s: 8p, 12, 13, 14V.  |
| Cadeia 4 | Grupos de linfonodos N°s: 2, 4sa, 10, 14 A, 15,<br>16 a1, 16 a2, 16b1, 16b2, 17, 18, 19, 20 |

**LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR: C, CM:**

- |          |  |
|----------|--|
| Cadeia 1 | Grupos de linfonodos N°s: 1, 2, 3, 4sa, 4sb.   |
| Cadeia 2 | Grupos de linfonodos N°s: 7, 8 a, 9, 10, 11, 20.   |
| Cadeia 3 | Grupos de linfonodos N°s: 8p, 12, 13, 14V, 19.   |
| Cadeia 4 | Grupos de linfonodos N°s: 4d, 5, 6, 14 A, 15,<br>16 a1, 16 a2, 16 b1, 16 b2, 17, 18, 110, 111. |



## ANEXO 17

**GRUPOS LINFONODAIS DISTRIBUÍDOS EM DIVERSAS CADEIAS CONFORME LOCALIZAÇÃO DO CÂNCER NO ESTÔMAGO (JRSGC).**

| Nº       | Localizações              | AMC<br>MAC<br>MCA<br>CMA | A<br>AM<br>AD | AM<br>M | C<br>CM | Invadindo o<br>Esôfago |
|----------|---------------------------|--------------------------|---------------|---------|---------|------------------------|
| 1        | paracárdico direito       | N1                       | N2            | N1      | N1      | N1                     |
| 2        | paracárdico esquerdo      | N1                       | N3            | N2      | N1      | N1                     |
| 3        | pequena curvatura         | N1                       | N1            | N1      | N1      | N1                     |
| 4sa      | gástricos curtos          | N1                       | N1            | N1      | N1      | N1                     |
| 4sb      | gastrocpiplóico esquerdo  | N1                       | N1            | N1      | N1      | N1                     |
| 4d       | gastrocpiplóico direito   | N1                       | N1            | N1      | N2      | N2                     |
| 5        | suprapilórico             | N1                       | N1            | N1      | N2      | N2                     |
| 6        | infrapilóricos            | N1                       | N1            | N1      | N2      | N2                     |
| 7        | art. gástrica esquerda    | N2                       | N2            | N2      | N2      | N2                     |
| 8a       | art. hepática anterior    | N2                       | N2            | N2      | N2      | N2                     |
| 8p       | art. hepática posterior   | N3                       | N3            | N3      | N3      | N3                     |
| 9        | tronco celiaco            | N2                       | N2            | N2      | N2      | N2                     |
| 10       | hilo esplênico            | N2                       | N3            | N2      | N2      | N2                     |
| 11       | art. esplênica            | N2                       | N3            | N2      | N2      | N2                     |
| 12       | ligamento hepatoduodenal  | N3                       | N3            | N3      | N3      | N3                     |
| 13       | retropancreático          | N3                       | N3            | N3      | N3      | N3                     |
| 14A      | art. mesentérica superior | N4                       | N4            | N4      | N4      | N4                     |
| 14V      | Veia mesentérica superior | N3                       | N3            | N3      | N3      | N3                     |
| 15       | art. cólica média         | N4                       | N4            | N4      | N4      | N4                     |
| 16a1, a2 | paraaórtico               | N4                       | N4            | N4      | N4      | N4                     |
| 16b1, b2 | paraaórtico               | N4                       | N4            | N4      | N4      | N4                     |
| 17       | pancreático anterior      | N3                       | N3            | N3      | N3      | N3                     |
| 18       | pancreático inferior      | N3                       | N3            | N3      | N3      | N3                     |
| 19       | infradiaphragmático       | N4                       | N4            | N4      | N3      | N2                     |
| 20       | hiato esofágico           | N3                       | N4            | N4      | N2      | N1                     |
| 105      | esôfago superior          |                          |               |         |         | N4                     |
| 106      | traqueal                  |                          |               |         |         | N4                     |
| 107      | carina                    |                          |               |         |         | N4                     |
| 108      | esôfago médio             |                          |               |         |         | N3                     |
| 109      | hilo pulmonar             |                          |               |         |         | N4                     |
| 110      | esôfago inferior          | N3                       |               |         | N3      | N2                     |
| 111      | supradiaphragmático       | N3                       |               |         | N3      | N2                     |
| 112      | mediastino posterior      |                          |               |         |         | N3                     |

FONTE: Reprodução do livro "Japanese Classification of Gastric Carcinoma", 1995.

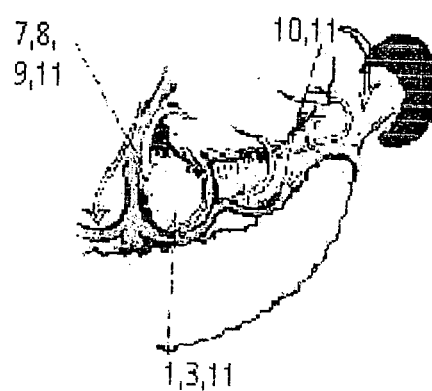
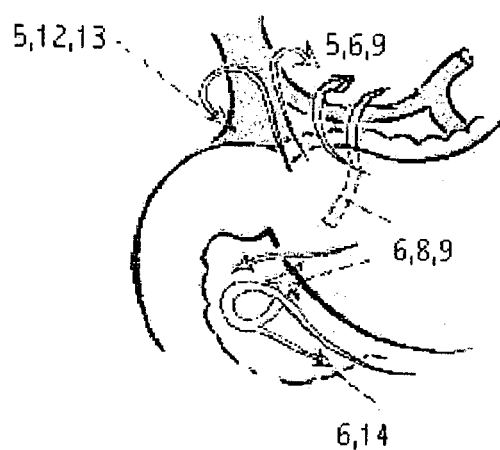
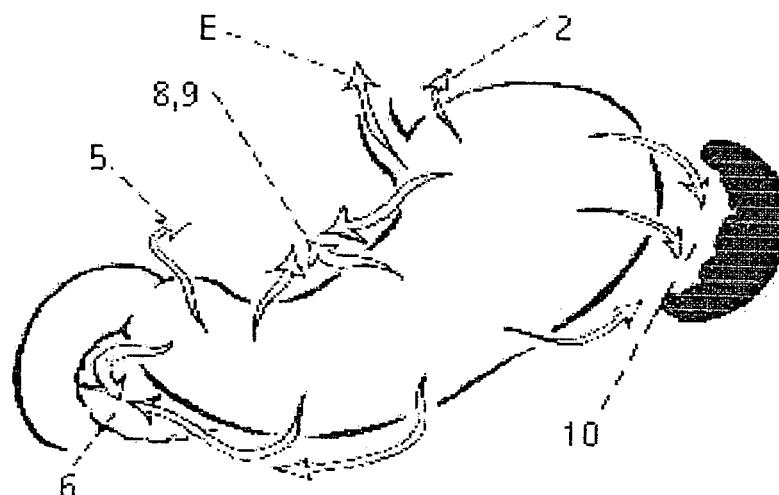
A= Antro ou terço distal M= Corpo ou terço médio C= Cárdia, fundo ou terço proximal  
D= Duodeno E= Esôfago art. = artéria

N= Grupos linfonodais pertencentes às cadeias 1(N1), 2(N2), 3(N3), e 4(N4). A sequência de letras indica a trajetória da invasão tumoral.

Quando da invasão do esôfago, além dos grupos 19 e 20, e de 105 a 112, os demais grupos são estadiados em cadeias pertencentes à topografia de origem e invasão de outras, conforme já determinado em estratificações anteriormente apresentadas.



## ANEXO 18

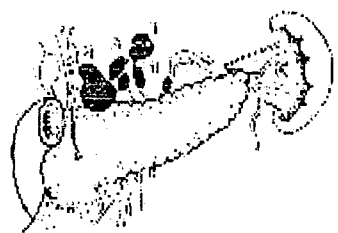
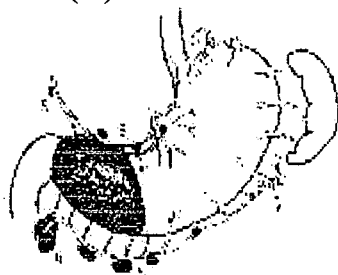
ESQUEMA DE FLUXO LINFÁTICO DO ESTÔMAGO (MARUYAMA, K.)  
(1985).

## ANEXO 19

**GRUPOS LINFONODAIS PERIGÁSTRICO CONFORME  
LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA DO TUMOR PARA RESSECÇÃO  
(MARUYAMA, K., 1985).**

LOCALIZAÇÃO NO TERÇO DISTAL

(A)



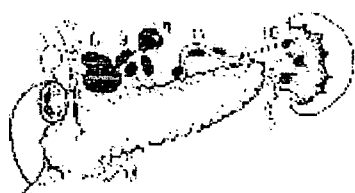
LOCALIZAÇÃO EM TODO O ESTÔMAGO

(AMC)



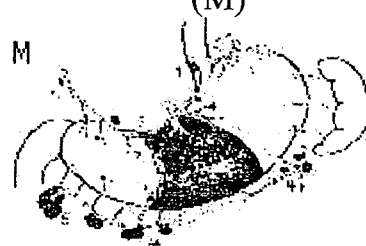
LOCALIZAÇÃO NO TERÇO PROXIMAL

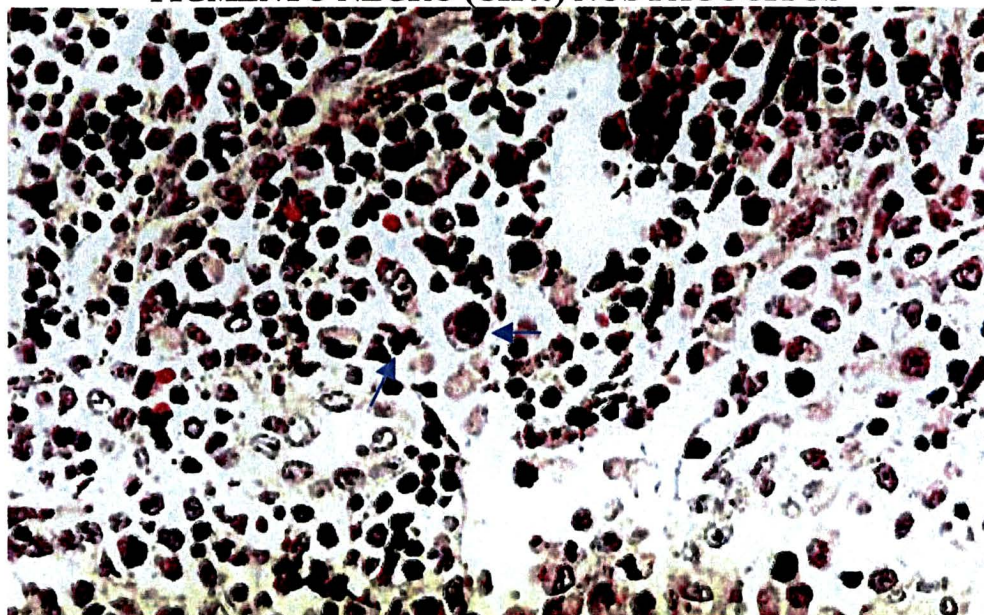
(C)



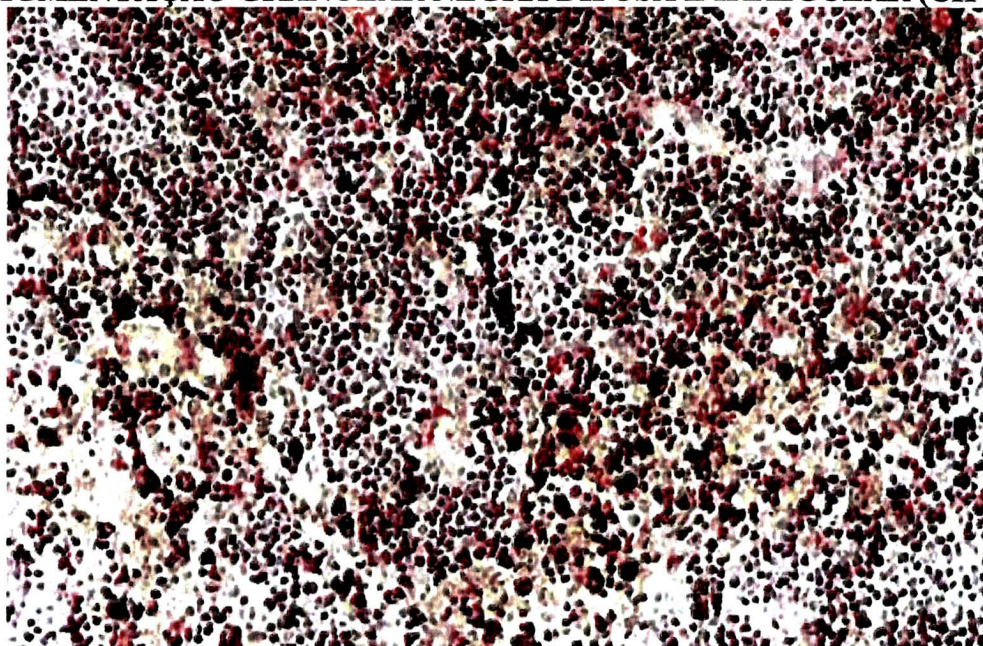
LOCALIZAÇÃO NO TERÇO MÉDIO

(M)



**ANEXO 20****FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO COM METÁSTASE E  
PIGMENTO NEGRO (CH40) NOS FAGÓCITOS**

H&amp;E 400X

**ANEXO 21****FOTOMICROGRAFIA DE LINFONODO NÃO METASTÁTICO COM  
PIGMENTAÇÃO GRANULAR NEGRA DIFUSA E IRREGULAR (CH40)**

H&amp;E 100X

## ANEXO 22

### HISTÓRICO SOBRE OPERAÇÕES GÁSTRICAS

Vários estudos sobre operações de estômago foram publicados desde 1810, quando o mundo estava em tumulto, com o imperador Napoleão invadindo e conquistando territórios pertencentes a outros países. Pesquisas cirúrgicas, das mais variadas, foram realizadas, principalmente em animais, na fase experimental pré-clínica.

Theodor Merrem, em dezembro de 1810, extirpa em cães a região pilórica (TEMKIN, 1957).

Sydney Jones, em março de 1875, realiza uma gastrostomia em paciente com estenose esofágica, que sobreviveu por 40 dias após operação, falecendo de bronquite (KEEN, 1898)

Carl Gussenbauer, docente e assistente de professor Billroth, na Clínica Cirúrgica em Viena, em colaboração com Alexander von Winiwarter, em 1876, realiza uma revisão sobre carcinoma gástrico acumulado no Instituto de Patologia-anatomia de Viena, desde 1817 a 1875, com 903 casos analisados quanto à idade, sexo, localização e tipos. Experimentalmente, em fevereiro de 1874, os dois realizam uma ressecção gástrica parcial em um cão, que morreu 20 horas após a operação, constatando-se como causa de morte uma septicemia por peritonite. Publicam esse fato em adição à revisão sobre carcinoma gástrico (GUSSENBAUER, 1876).

A primeira gastrectomia foi realizada por Jules Emile Péan em 9 de abril de 1879 em Paris. Seu paciente faleceu entre o 4º e 5º dia de pós-operatório e ele não mais acreditou na inédita operação pelos restantes 18 anos de sua vida. A segunda conhecida ressecção gástrica foi realizada por Ludwig Ritter von Rydygier em Chelmno, hoje Polônia, em 6 de novembro de 1880. Seu paciente faleceu durante o 1º dia de pós-operatório.

A primeira gastrectomia bem sucedida foi realizada por Theodor Billroth, em 29 de janeiro de 1881, em Viena. A descrição dessa operação foi publicada como uma carta aberta para o editor chefe do “Wiener Medizinische Wochenschrift”, após 7 dias após a operação ter sido realizada (BILLROTH, 1881).

No relato histórico do LANDOR, 1986, além dos mencionados acima, outros pesquisadores fizeram parte importante no estudo e descoberta das operações gástricas



Em 1880, Ludwig Ritter von Rydygier: 1ª ressecção gástrica por úlcera

Em 1881, Anton Wölfler: Ressecção de câncer pilórico.

Anton Wölfler: Gastroenterostomia.

Em 1883, L. G. Courvoisier: Gastroenterostomia pelo método Wölfler em carcinoma irresecável de piloro.

Em 1885, Paul Regnard e Paul Loye: Experiência em um prisioneiro executado.

Em 1888, Johann von Mikulicz: Píloroplastia à Heinecke-Mikulicz,

Em 1889, Ivan Petrovich Pavlov e Schumona-Simanovskaya publicam estudo sobre inervação gástrica em cão, e controle nervoso da secreção gástrica.

Em 1891, Oscar Witzel: Confecção de fistula gástrica. Gastrostomia.

Em 1892, J. B. Murphy: Colecistointestinal, gastrointestinal e enterointestinal anastomoses e aproximação sem suturas. “Botão de Murphy”.

Em 1892, M. Jaboulay: Gastroduodenostomia.

Em 1893, Heinrich Braun: Gastroenterostomia e simultânea enteroentero anastomose.

Em 1894, M. Stamm: Gastrostomia por um novo método.

Em 1895, A. von Eiselsberg: Exclusão de estenose inoperável de piloro e gastroenterostomia.

Em 1897, César Roux: Gastroenteroanastomose em Y- de-Roux.

Em 1897, Carl Schlatter: Esofagoenterostomia em homem, após ressecção total de estômago.

Em 1898, Charles Brooks Brigham: Esofagoduodenostomia com sucesso em um caso após ressecção total do estômago por carcinoma.

Em 1898, Maurice Howe Richardson: Gastrectomia com sucesso em um câncer de estômago.

Em 1898, G. Childs MacDonald: Ressecção total do estômago por carcinoma pilórico.

No início do século XX, as operações gástricas iniciam as consolidações por meio de ensaios clínicos e aplicações científicas.

Em 1900, Walther Petersen: Contribuição de anatomia cirúrgica para gastroenterostomia.

Em 1902, J.M.T. Finney: Novo método de píloroplastia.

Em 1903, Theodor Kocher: Mobilização de duodeno e gastroduodenostomia.

Em 1905, J.S. Edkins: Sobre mecanismo químico da secreção gástrica.

Em 1908, G. A. Moynihan: Palestra clínica sobre úlcera duodenal.

Em 1911, J. Schoemaker: A técnica de ressecção gástrica extensiva.

Em 1911, E. Pólya: Procedimento no coto após ressecção gástrica.

Em 1911, J. Exalto: Úlcera jejunal após gastroenterostomia.

Em 1918, Hans Finsterer: Ressecção gástrica extensa por úlcera duodenal em vez de simples ressecção duodenal ou exclusão pilórica

Em 1921, J. Keppich: Úlcera péptica do jejuno após exclusão pilórica.

Em 1921, Hans von Haberer: O significado do piloro em consideração à ocorrência de úlcera jejunal pós-operatória.

Em 1923, Frank Mann e C.S. Williamson: Produção de úlcera péptica experimental.

Em 1923, M. Madlener: Pilolectomia por úlcera gástrica extrapilórica.

Em 1925, Richard Lewisohn: A frequência das úlceras gastrojejunais.

Em 1926, Richard Wilmanns: Pré-pilórica ressecção por úlcera duodenal.

Em 1931, Georg Kelling: Ressecção paliativa do antropilórico.

Em 1936, Martin Friedemann: Salvaguarda para perigosa e tecnicamente difícil operação gástrica.

Em 1940, Stewartt H. Walpole, Richard L Varco, Charles F. Code e Owen H Wangenstein: Produção de úlceras gástrica e duodenal em gatos por implantação intramuscular de histamina.

Em 1942, Lester R. Dragstedt: Patogênese de úlcera gastroduodenal.

Em 1943, Lester R. Dragstedt e Frederick M. Owens: Secção supradiafragmática do nervo vago para tratamento de úlcera duodenal.

Em 1955, Robert M. Zollinger e Edwin H. Ellison: Ulceração péptica primária do jejuno associado ao tumor isolado das células pancreáticas.

Desde essa época até meados do ano 70, as operações gástricas foram dominadoras de centros cirúrgicos, e médicos cirurgiões gerais tinham nas gastrectomias o objetivo do aprendizado cirúrgico. Além das neoplasias, as úlceras pépticas gastroduodenais foram tratadas primordialmente por métodos cirúrgicos. Assim as vagotomias, das mais variadas, desde as gástricas proximais, as seletivas, as tronculares, com e sem operações de drenagens, as piloroplastias, as antrectomias ou as gastroentero-anastomoses, e as gastrectomias.

Depois da descoberta dos receptores histamínicos, principalmente do H<sub>2</sub>, e conseqüentemente dos bloqueadores desses, assim como de inibidores de bombas protônicas, e estudo fisiopatológico de *Helicobacter pylori*, as operações gástricas para lesões ulceradas pépticas gastroduodenais restringiram-se às complicações.

## ANEXO 23

### HISTÓRICO SOBRE OPERAÇÕES DO CÂNCER GÁSTRICO.

SANTOS, 2000, ao referenciar o Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho e a gastrectomia total, realiza um histórico sobre operações específicas do câncer gástrico:

“Em 9 de abril de 1897, Péan operou um paciente em Paris e extirpou-lhe o piloro obstruído por câncer, reconstruindo o trânsito mediante anastomose antroduodenal, mas o operado faleceu no quinto dia após a intervenção. Operação semelhante foi feita em 16 de novembro de 1880, por Rydigier em sua clínica privada em Chelmo, na Polônia, igualmente mal sucedida. Já em 1874, Billroth, que dirigia a segunda divisão cirúrgica do Hospital Geral de Viena, encarregara dois assistentes mais jovens, Gussenbauer e von Winiwarter, de avaliar em laboratório experimental, a possibilidade técnica de ressecar, com sucesso, o piloro de cães. Sobreviveram por longo tempo 2 dos 7 animais e os passos técnicos da operação ficaram padronizados. Paralelamente, esses dois pesquisadores revisaram os protocolos das necropsias de mais de 500 casos de câncer do estômago distal autopsiados no Instituto de Patologia de Viena, no período de 1817 a 1873, obtendo o dado importante de que cerca de 40% tinham mobilidade do segmento tumoral e não apresentavam indícios de metástase”.

“Assim fundamentados, Billroth e Wölfler operaram com êxito, em janeiro de 1881, a primeira de uma longa série de operações de ressecção gástrica distal, com reconstrução gastroduodenal término-terminal (oralis partialis), procedimento que designou Billroth I Wölfler. Contribuiu tempos depois com a variante técnica chamada Billroth II, caracterizada pela reconstrução gastrojejunal término-lateral e pela oclusão do coto duodenal seccionado.”

“Ambas as técnicas operatórias foram, desde então, adotadas pelos cirurgiões de várias partes do mundo e reproduzidas com inovações pessoais nos pormenores da reconstrução, visando, se não a cura, minorar pelo menos o sofrimento dos portadores de câncer do antro do estômago. Entretanto havia também os pacientes portadores de tumores do

corpo e até do fundo gástrico, para os quais a sistematização técnica Billroth I ou II era obviamente inadequada. Impunha-se executar uma gastrectomia total, o que desde logo parecia vir a correr grande risco.”

“A revisão feita pelos autores franceses assinala os exercícios experimentais de técnica operatória feitos em cães e em gatos por diferentes cirurgiões na Alemanha, na França e na Itália, que tentavam a remoção total do estômago e que as relataram na literatura entre 1878 e 1896.”

“Na primeira vez em que a gastrectomia total foi tentada no ser humano por Conner, em Cincinnati, em 1883, a paciente, mulher de 50 anos, faleceu na mesa operatória antes de se completar a anastomose reconstrutiva. Langenbuch, em 1884, Schuchard, em 1898, e Tricomi em 1899, relataram ter realizado gastrectomias totais, operações que, em verdade, não foram totais, tendo eles deixado e utilizado para a reconstrução anastomótica do tubo digestivo a parte justa pilórica do antro gástrico e um segmento restante do fundo gástrico adjacente à cárdia. Os pacientes tiveram complicações e faleceram, salvo o de Langenbuch, que sobreviveu e teve alta no décimo dia pós-operatório.”

“Em 1897, Schlatter, no serviço de Krönlein, em Zurich, foi bem-sucedido, tendo executado a ressecção gástrica completa e reconstituído a continuidade do tubo digestivo mediante anastomose esofagoduodenal. A mulher operada, de 56 anos, viveu um ano mais, constatando que o óbito decorreu de recidiva local. A segunda gastrectomia total foi feita com êxito por Brigham, de São Francisco, em 1898, operando um paciente de 66 anos, no qual fez anastomose esofagojejunal e no relato de cuja evolução pós-operatória foi assinalada anemia ferropriva. A terceira operação foi realizada, nesse mesmo ano, em Boston, intervindo Mac Donald em um homem de 38 anos, que também sobreviveu. A quarta foi realizada pelo Harvie, cuja paciente foi por ele operada em 12 de maio de 1899 e teve alta em boas condições em 25 junho, sendo feita a publicação, em *Annals of Surgery* em 1900.”

“A quinta foi a de Arnaldo Vieira de Carvalho, na primeira enfermaria de mulheres da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Brasil, em 26 de março de 1900 que ele mesmo fez constar da literatura em 1900 e 1901, dando publicação ao inteiro teor da observação clínica. A publicação, com título: “Um caso de gastrectomia total”, deu-se nos seguintes periódicos médicos: Revista Médica de São Paulo, em 1900 e 1901, e em *The Lancet* em 1901.”